

Barbara Gomes

***CEFALÉIAS PRIMÁRIAS E SÍNDROME METABÓLICA
EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES OBESOS***

Mestranda: Barbara Guiomar Sales Gomes da Silva

Dissertação de Mestrado apresentada ao Colegiado do Curso de Mestrado em Neuropsiquiatria e Ciências do Comportamento da Universidade Federal de Pernambuco, orientada pelo Prof. Dr. Marcelo Moraes Valença, para obtenção do grau de mestre em Neuropsiquiatria, com área de atuação em Neurociências.



Recife 2008

Silva, Bárbara Guiomar Sales Gomes da
Cefaléias primárias e síndrome metabólica em
crianças e adolescentes obesos / Bárbara Guiomar
Sales Gomes da Silva . – Recife: O Autor, 2008.
129 folhas. il: quadros.

Dissertação (mestrado) – Universidade Federal
de Pernambuco. CCS. Neuropsiquiatria e Ciências do
Comportamento, 2008.

Inclui bibliografia, anexos e apêndices.

1. Cefaléia – Obesidade – Crianças e Adolescentes.

I.Título.

616.831-009.7
616.849 1

CDU (2.ed.)
CDD (22.ed.)

UFPE
CCS2008-115

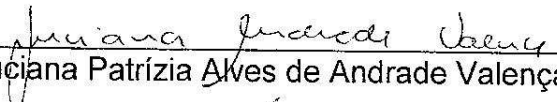
**RELATÓRIO DA BANCA EXAMINADORA DA DEFESA DE DISSERTAÇÃO
DA MESTRANDA BÁRBARA GUIOMAR SALES GOMES DA SILVA**

No dia 08 de setembro de 2008, às 14h, no Auditório do 2º andar do Programa de Pós Graduação do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco, os Professores: Luciana Patrícia Alves de Andrade Valença, Doutora Professora do Departamento de Neurologia da Universidade de Pernambuco; Fabíola Lys de Medeiros Doutora Professora do Departamento de Neurologia da Universidade de Pernambuco e Marcelo Moraes Valença, Doutor Professor do Departamento de Neuropsiquiatria da Universidade Federal de Pernambuco, componentes da Banca Examinadora, em sessão pública, argüiram a Mestranda BÁRBARA GUIOMAR SALES GOMES DA SILVA, sobre a sua Dissertação intitulada **“CEFALÉIAS PRIMÁRIAS E SÍNDROME METABÓLICA EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES OBESOS EM SERVIÇOS DE ENDOCRINOLOGIA PEDIÁTRICA”**. Ao final da argüição de cada membro da Banca Examinadora e resposta da Mestranda, as seguintes menções foram publicamente fornecidas:

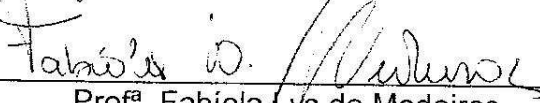
Profª Drª Luciana Patrícia Alves de Andrade Valença Aprovada
Profª. Drª. Fabíola Lys de Medeiros Aprovada
Prof. Dr. Marcelo Moraes Valença Aprovado



Prof. Marcelo Moraes Valença
Presidente da Banca Examinadora



Profª. Luciana Patrícia Alves de Andrade Valença



Profª. Fabíola Lys de Medeiros

UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO

REITOR

Prof. Dr. Amaro Henrique Pessoa Lins

VICE-REITOR

Prof. Dr. Gilson Edmar Gonçalves e Silva

PRÓ-REITOR DA PÓS-GRADUAÇÃO

Prof. Dr. Celso Pinto de Melo

CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

DIRETOR

Prof. Dr. José Thadeu Pinheiro

CURSO DE MESTRADO EM NEUROPSIQUIATRIA E CIÊNCIAS DO COMPORTAMENTO

Prof. Dr. Everton Botelho Sougey

MESTRADO EM NEUROPSIQUIATRIA

Corpo Docente

Prof. Dr. Marcelo Moraes Valença

Prof. Dr. Everton Botelho Sougey

Prof. Dr. Gilson Edmar Gonçalves Silva

Prof. Dr. Hildo Rocha Cisne de Azevedo Filho

Prof. Dr. Luis Ataíde Junior

Profa. Dra. Maria Lúcia Bustamente Simas

Prof. Dr. Murilo Duarte da Costa Lima

Prof. Dr. Othon Coelho Bastos Filho

Prof. Dr. Raul M. de Castro

Profa. Dra. Sheva Maria da Nóbrega

Prof. Dr. Wilson Farias da Silva

Profa. Dra. Belmira Lara da Silveira Andrade da Costa

Prof. Dr. João Ricardo Mendes de Oliveira

Profa. Dra. Maria Carolina Martins de Lima

Dedicatória e agradecimentos

Dedico a meu filho, Caio, que me traz tanta alegria e me faz muito feliz. Para você, meu bebê, que mesmo antes de nascer já teve que conviver com esta dissertação.

Agradeço ao meu marido, Leonardo, pelo apoio e dedicação, carinho, amor e tranquilidade que me passa todos os dias. Obrigada por sempre achar que tudo vai dar certo.

Aos meus pais, Roberto e Paz, sempre tão companheiros, me ajudando em cada passo da minha vida.

A Dr. Marcelo Valença, meu orientador, pelo apoio, incentivo, entusiasmo e dedicação. Obrigada por fazer de mim uma pesquisadora e não me deixar desistir.

À Prof^a Maria Cristina Raposo, minha professora de Bioestatística, por ter me ajudado com a análise estatística ensinando-me em cada ponto. Muito obrigada pela sua disponibilidade tão amiga.

À minha amiga, mentora e incentivadora, Dra Jacqueline Araújo, por se interessar e dar valor ao meu trabalho. Obrigada, minha amiga, por tudo.

Aos meus pacientes e seus pais, que responderam ao questionário com tanta paciência.

A todos os amigos da pós-graduação em Neuropsiquiatria pela companhia e ajuda nesta aventura.

RESUMO

Cefaléias Primárias e síndrome metabólica em crianças e adolescentes obesos.

Autora: Barbara Guiomar Sales Gomes da Silva

Objetivo: Migrânea e obesidade são distúrbios altamente prevalentes na população geral, mas pouco se sabe sobre sua associação. A obesidade e a migrânea, particularmente a migrânea com aura, são fatores de risco para acidente vascular cerebral e doenças cardiovasculares, como angina e infarto do miocárdio e a obesidade parece interferir na história natural da migrânea. O objetivo deste estudo é avaliar a associação entre obesidade e cefaléias primárias em crianças e adolescentes, estimando a influência da síndrome metabólica nesta associação.

Métodos: Foram realizados dois estudos. O primeiro foi um artigo de revisão por pesquisa de dados do Pubmed onde foram utilizadas as palavras “headache” e “obesity”. O segundo foi um estudo caso-controle em que foram avaliados os pacientes com obesidade ou sobrepeso com idade entre 4 e 16 anos que se apresentaram nos ambulatórios de Endocrinologia Pediátrica do Hospital das Clínicas da UFPE e da Policlínica Santa Clara no Recife, durante o período de maio a dezembro de 2007. Foram feitas medidas de peso, altura, pressão arterial, cálculo do índice de massa corpórea (IMC), medida de cintura abdominal e dosagem dos níveis séricos de glicose e lípidos em jejum, além de entrevista sobre cefaléia de acordo com os critérios da *International Headache Society*.

Resultados: Na pesquisa de dados do Pubmed foram encontrados 269 artigos, porém apenas 9 estudos avaliaram a associação entre obesidade e cefaléia. No segundo estudo, cento e quarenta e sete pacientes foram avaliados. Entre estes, 63 (42,9%) eram meninos e 84 (57,1%) eram meninas. A idade média dos participantes foi de 9,9 anos (variando de 4 a 16 anos). Trinta e sete pacientes (25,2%) tinham o IMC normal, 33 (22,4%) foram considerados com sobrepeso e 77 (52,4%) eram obesos. A cefaléia esteve presente em 65 pacientes (44,2%) e houve uma tendência de aumento da prevalência de cefaléia com o aumento do nível do IMC, sendo de OR = 1,0 nos pacientes com peso normal, OR = 1,35 nos pacientes com sobrepeso e OR= 2,25 nos obesos ($p=0,04156$) utilizando o teste do chi-quadrado para tendências. O diagnóstico de Síndrome Metabólica foi estabelecido em 25 pacientes (24,8%) e esta teve presença significativa nos pacientes obesos ($p < 0,0001$). Pacientes com síndrome metabólica não apresentaram prevalência mais alta de cefaléia quando comparados àqueles sem este diagnóstico e não foi encontrada correlação entre a presença de cefaléia e cada componente desta síndrome quando avaliados separadamente.

Conclusão: A prevalência de cefaléia aumenta de acordo com o IMC em crianças e adolescentes e não há influência da síndrome metabólica ou de suas características, quando avaliadas separadamente, na associação entre obesidade e cefaléia nesta faixa etária.

Palavras-chave: obesidade. Cefaléia. “Síndrome metabólica”. Crianças e adolescentes. IMC.

ABSTRACT

Primary headaches and metabolic syndrome in obese children and adolescents

Author: Barbara Guiomar Sales Gomes da Silva

Objective: Migraine and obesity are highly prevalent disturbs in general population, but little is known about their association. Obesity and migraine, especially migraine with aura, are risk factors for stroke and cardiovascular diseases, like angina and myocardial infarct, and obesity appears to interfere in the natural history of migraine. The objective of the present study is to assess the association between obesity and primary headaches in children and adolescents as well as to evaluate the influence of the metabolic syndrome in this association.

Methods: This paper contains two studies. The first one was a review article realized based on Pubmed search using the keywords "headache" and "obesity". The second was a case-control study was done evaluating normal weight, overweight and obese patients with ages ranging from 4 to 16 years old who present in the Pediatric Endocrinology clinic of Hospital das Clínicas and Policlínica Santa Clara, both in Pernambuco, Brazil, between May and December of 2007. Measures of body weight, height, arterial tension and abdominal circumference were done, calculation of body mass index (BMI), and dosages of fasting serum glucose and lipids, together with an interview about headache fulfilling the International Headache Society criteria.

Results: In the Pubmed search, 269 articles were found, but only nine studies focused in the association between headache and obesity. In the second study, one hundred and forty seven children and adolescents (57,1% females), mean age 9.9 years old, were assessed. Thirty seven (25.2%) subjects were of normal weight, 33 (22.4%) were overweight (BMI >85th and < 95th percentile for age and gender) and 77 (52.4%) were obese (BMI > 95th percentile). Headache was reported in 65 (44.2%) subjects and there was a tendency of higher prevalence with higher BMI. Comparing with the normal weight group, the prevalence was higher in overweight children (OR = 1.3) and even higher in the obese group (OR= 2.25) using Chi-square for tendencies (p=0.046). Metabolic syndrome was found in 25 patients (24.8%) with statistical significance in obese (p<0.0001). Patients with metabolic syndrome did not have higher prevalence of headache comparing with subjects without this diagnosis and was not found correlation between the presence of headache and each of the features of the syndrome when evaluated separately.

Conclusion: The prevalence of headache increases with higher BMI in children and adolescents and there is no influence of any feature of the metabolic syndrome in the association between obesity and headache at this age.

Keywords: Obesity. Headache. "Metabolic Syndrome". Children and adolescents. BMI

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	9
Referências bibliográficas	12
2. ARTIGO 1	13
Cefaléias primárias em pacientes obesos	
Resumo.....	13
Abstract	14
Introdução	15
A obesidade e a síndrome metabólica.....	15
Cefaléias primárias.....	17
Cronificação da cefaléia	21
Associação entre obesidade e cefaléia	22
Obesidade e cefaléia em crianças.....	34
Mecanismos de associação entre cefaléia e obesidade	36
Associação entre cefaléia e doenças cardiovasculares	43
Intervenção.....	49
Referências bibliográficas	53
3. ARTIGO 2	72
Cefaléias primárias e síndrome metabólica em crianças e adolescentes obesos	
Resumo.....	72
Abstract	73
Introdução	74

Material e métodos	77
Resultados	80
Discussão	88
Referências	98
6. APÊNDICE.....	106
Projeto	107
Questionário.....	119
Termo de consentimento livre e esclarecido	121
Quadro 1: dados antropométricos e bioquímicos dos pacientes estudados....	123
Quadro 2: características das cefaléias dos pacientes estudados.....	126
6. ANEXO.....	128
Carta de aprovação do comitê de ética	128
Regras para referências bibliográficas da revista Cephalalgia.....	129

Introdução

A obesidade modifica a história natural da migrânea (Scher *et al*, 2003). Em um estudo de 2003, Scher e colaboradores (Scher *et al*, 2003) evidenciaram que indivíduos com cefaléia episódica e obesidade desenvolvem cefaléia crônica diária em uma taxa de mais de 5 vezes em relação a indivíduos com peso normal. Um grande estudo cross-sectional, populacional, confirmou a associação entre obesidade e cefaléia crônica diária, e sugeriu que essa associação foi relativamente específica para migrânea crônica, mas não para cefaléia do tipo tensional crônica (Bigal *et al*, 2006b). Entre indivíduos com migrânea episódica, a prevalência de migrânea episódica não variou significativamente com o índice de massa corporal (IMC), sugerindo que a obesidade não está associada à migrânea em si (Bigal *et al*, 2006a), no entanto, migranosos com elevado IMC tiveram episódios mais freqüentes de cefaléia e maiores níveis de incapacidade relacionada à cefaléia.

Juntos, esses estudos (Scher *et al*, 2003; Bigal *et al*, 2006a; Bigal *et al*, 2006b) sugerem o seguinte: 1) migrânea e obesidade não são co-mórbidas, pois prevalência de migrânea na população não varia, significativamente, em função do IMC; 2) Obesidade está, significativamente, associada com o número de dias com cefaléia por mês entre migranosos, particularmente para cefaléia muito freqüente (10 a 14 dias por mês), mesmo após ajuste de co-variáveis; 3) O IMC também foi associado com a intensidade das crises, a percepção de que pioram com a atividade física e com a incapacidade relacionada à migrânea; 4) Finalmente, o IMC influencia alguns sintomas associados, como foto e fonofobia, mas não náusea, e não parece ter influência sobre a presença ou não de aura. Concluindo, apesar de não ser co-mórbida com migrânea, é demonstrado que obesidade está associada com a freqüência e intensidade da dor e com algumas características clínicas da migrânea (Bigal *et al*, 2006a).

Scher e colaboradores (Scher *et al*, 2005) demonstraram ainda que adultos migranosos, particularmente aqueles com aura, têm um perfil para doença cardiovascular de maior risco do que adultos sem migrânea. O mecanismo preciso pelo

qual a migrânea com aura pode levar a eventos vasculares isquêmicos é atualmente desconhecido e provavelmente complexo (Kurth, 2007).

Obesidade é caracterizada atualmente como um estado de inflamação sistêmica, crônica, de baixo grau (Weyer *et al*, 2002). Biomarcadores de inflamação, como a contagem de leucócitos, fator de necrose tumoral- α (TNF- α), interleucina-6 (IL-6) e proteína-C reativa, estão aumentados na obesidade e são associados com a resistência insulínica, predizendo o desenvolvimento de diabetes mellitus tipo 2 e doença cardiovascular (4). O adipócito é um participante ativo na geração do estado inflamatório da obesidade. Adipócitos secretam uma variedade de citocinas que promovem inflamação. Ainda, estudos recentes sugerem que obesidade está associada com um aumento de macrófagos do tecido adiposo, que também participam do processo inflamatório através da elaboração de citocinas. Tem sido sugerido recentemente que um melhor entendimento do papel do tecido adiposo na ativação das vias da inflamação pode sugerir novos tratamentos e estratégias preventivas que objetivam reduzir a morbidade e mortalidade associada à obesidade. Isto pode ser particularmente importante para a migrânea, que está associada com inflamação neurovascular (Stang *et al*, 2005; Beda *et al*, 2005).

Apenas um estudo avaliou a associação entre obesidade e cefaléia em crianças e adolescentes. Pinhas-Hamiel e colaboradores (Pinhas-Hamiel *et al*, 2008) evidenciaram que meninas obesas tiveram quase quatro vezes mais risco de sofrer de cefaléias quando comparadas com meninas de peso normal, após ajustadas para a idade e presença de PA elevada.

Ainda não foi avaliada a presença de cefaléia em relação aos fatores de risco cardiovasculares da síndrome metabólica em crianças e adolescentes.

Nesta dissertação foram incluídos dois artigos: o primeiro, um artigo de revisão, intitulado “Cefaléias primárias em pacientes obesos” compreende uma revisão da literatura mostrando a associação entre obesidade e cefaléia nos diversos estudos já publicados, mostrando que a obesidade modifica a história natural da migrânea. O segundo, um artigo original, sob o título “Cefaléias primárias e Síndrome Metabólica em Crianças e Adolescentes Obesos”, consiste de um estudo caso-controle, com o objetivo de avaliar a associação entre cefaléia e obesidade em crianças e adolescentes e

estudar a influência da síndrome metabólica nesta associação. Com os resultados espera-se levar o endocrinologista a valorizar a presença de cefaléia no acompanhamento de rotina do paciente obeso, e ao neurologista a valorizar a obesidade no acompanhamento de rotina das crianças com cefaléia.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS*

Beda RD, Gill EA Jr. Patent foramen ovale: does it play a role in the pathophysiology of migraine headache? *Cardiol Clin* 2005; 23:91-96.

Bigal ME, Lieberman JN, Lipton RB. Obesity and migraine. A population study. *Neurology* 2006a; 66: 545-550.

Bigal ME, Lipton RB. Obesity is a risk factor for transformed migraine but not chronic-tension type headache. *Neurology* 2006b; 67:252-257.

Kurth T. Migraine and ischemic vascular events. *Cephalalgia* 2007; 27: 967-975.

Pinhas-Hamiel O, Frumin K, Gabis L, Mazor-Aronovich K, Modan-Moses D, Reichman B e Lerner-Geva L. Headaches in overweight children and adolescents referred to a tertiary-care center in Israel. *Obesity (Silver Spring)* 2008; 16 (3):659-663.

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; 64:1573-7.

Scher AI, Stewart WF, Ricci JA, Lipton RB. Factors associated with the onset and remission of chronic daily headache in a populational-based study. *Pain* 2003; 106:81-9.

Scher AI, Terwindt GM, Picavet HSJ, Verschure WMM, Ferrari MD, Launer LJ. Cardiovascular risk factors and migraine. The GEM population-based study. *Neurology* 2005; 64: 614-620.

Weyer C, Yudkin JS, Stehouwer CD, Schalkwijk CG, Pratley RE, Tataranni PA. Humoral markers of inflammation and endothelial dysfunction in relation to adiposity and in vivo insulin action in Pima Indians. *Atherosclerosis* 2002; 161: 223-242.

* as referências estão citadas no texto de acordo com o sistema Harvard, e listadas pela norma Vancouver, similar à revista *Cephalalgia*

Artigo 1

Cefaléias primárias em pacientes obesos

RESUMO

Migrânea e obesidade são distúrbios altamente prevalentes na população geral, mas pouco se sabe sobre sua associação. A obesidade e a migrânea, particularmente a migrânea com aura, são fatores de risco para o acidente vascular cerebral e para as doenças cardiovasculares, como angina e infarto do miocárdio, e a obesidade parece interferir na história natural da migrânea.

O objetivo deste estudo foi revisar a literatura referente à associação entre cefaléia e obesidade em adultos e crianças, comparando com nossa experiência recente na avaliação de pacientes obesos.

Este artigo de revisão foi realizado por uma pesquisa de dados do *Pubmed* onde foram utilizadas as palavras-chave “headache” e “obesity” sendo encontrados 269 artigos, porém apenas 9 estudos avaliaram a associação entre obesidade e cefaléia e são analisados nesta revisão.

Obesidade tem um papel importante na resistência insulínica ou “síndrome metabólica”, que inclui hiperinsulinemia, hipertensão arterial, hiperlipidemia, risco aumentado para diabetes mellitus tipo 2 e aumento do risco para doença cardiovascular aterosclerótica. A síndrome metabólica é um estado pró-inflamatório e pró-trombótico que pode contribuir para o desenvolvimento e progressão da cefaléia. Pouco se sabe sobre a prevalência de obesidade e síndrome metabólica na infância.

Apesar de evidências sugerirem que obesidade é um fator de risco modificável para a progressão da migrânea, ainda não é conhecido se a perda de peso está relacionada com a redução da freqüência de cefaléia.

Palavras-chave: Obesidade, cefaléia.

ABSTRACT

Migraine and obesity are highly prevalent disturbs in general population, but little is known about their association. Obesity and migraine, especially migraine with aura, are risk factors for stroke and cardiovascular diseases (i.e. angina and myocardium infarct), and obesity seems to interfere in the natural history of migraine. Migraine is a chronic disease with episodic manifestations, but might be progressive in some individuals.

This review article was realized based on a Pubmed search using the key words "headache" and "obesity". Two-hundred and sixty nine articles were found, but only 9 studies focused in the association between headache and obesity as the primary outcome and are described in this review.

Obesity has an important place on insulin resistance or "metabolic syndrome", which includes hiperinsulinemia, hypertension, hiperlipidemia, elevated risk for diabetes mellitus type 2 and increased risk for atherosclerotic cardiovascular disease. The metabolic syndrome is a pro-inflammatory and pro-thrombotic state that can contribute to the development and progression of headache. Little is known about the prevalence of obesity and metabolic syndrome in childhood because of the limited number of studies, the many definitions used and the different ages studied, which makes difficult to make comparisons between then.

Although evidences suggest that obesity is a modifiable risk factor for migraine progression, it is still not known if losing weight is related to reduction in the frequency of headache.

Keywords: Obesity, headache.

INTRODUÇÃO

Migrânea e obesidade são distúrbios altamente prevalentes na população geral (Bigal *et al*, 2006a; Bigal *et al*, 2006b), mas pouco se sabe sobre sua associação (Mattson, 2007; Peres *et al*, 2005). Migrânea afeta 12% dos adultos nos Estados Unidos (EUA) (Lipton *et al*, 2001), enquanto resultados do *National Health and Nutrition Examination Survey* indicam que, estimadamente, 64% dos adultos nos EUA estão com sobrepeso ou são obesos (*National Center for Chronic Disease Prevention*, 2008).

Migrânea e obesidade são doenças incapacitantes, em que a predisposição biológica é marcante, mas a influência ambiental é igualmente importante (Goadsby *et al*, 2002b; Bigal *et al*, 2007a; Bigal *et al*, 2007b).

As inter-relações entre a cefaléia e a obesidade são complexas e podem, ainda, ser só especulativas (Bigal *et al*, 2006c) A interligação potencial entre estas duas doenças tem sido objeto de recente interesse por diversas razões (Nieri e Bigal, 2007). Primeiramente, a obesidade e a migrânea, particularmente a migrânea com aura, são fatores de risco para o acidente vascular cerebral (AVC) e para as doenças cardiovasculares, como angina e infarto do miocárdio (Kruit *et al*, 2004; Kurth *et al*, 2006). Segundo, drogas frequentemente usadas para o tratamento da migrânea têm ação sobre o índice de massa corpórea (IMC); entre os efeitos colaterais mais comuns dos medicamentos preventivos para a migrânea encontra-se o ganho ou a perda de peso. Terceiro, e talvez mais importante, a obesidade parece interferir na história natural da migrânea (Scher *et al*, 2003).

Observações clínicas e empíricas de pacientes com cefaléia levaram alguns a propor uma relação entre o aumento do IMC e o aumento da freqüência de cefaléia (Nicholson e Bigal, 2008).

A obesidade e a síndrome metabólica

Obesidade é definida como um IMC (peso, em quilos, dividido pelo quadrado da altura, em metros) maior ou igual a 30 kg/m² em adultos, ou acima do percentil 95 para idade e gênero em crianças (Peres *et al*, 2005).

Nas últimas décadas, a prevalência de obesidade e sobrepeso tem crescido a proporções epidêmicas, variando de 7% na França para 32,8% no Brasil (Filozof *et al*, 2001). Um total de 65% dos adultos e 16% de adolescentes nos EUA está acima do peso (Ogden *et al*, 2002; *National Center for Chronic Disease Prevention*, 2008; Filozof *et al*, 2001). Ainda, nos últimos 20 anos tem ocorrido um aumento dramático na prevalência de obesidade nos EUA. Em 1991, apenas quatro estados americanos tinham prevalência de obesidade de 15 a 19%. Já em 2003, 15 estados tinham prevalência entre 15-19%, 31 com taxas de 20-24% e quatro com taxas maiores que 25% (*National Center for Chronic Disease Prevention*, 2008).

Em crianças e adolescentes, a prevalência de obesidade continua a crescer (Pinhas-Hamiel *et al*, 2008). Em 2004, 17,1% das crianças e adolescentes americanos tinham sobrepeso (Ogden *et al*, 2006) A obesidade na infância é associada ao desenvolvimento de várias complicações sérias incluindo o diabetes mellitus tipo 2, hipertensão, dislipidemia, esteato-hepatite não-alcoólica, problemas ortopédicos, apnéia do sono e pseudotumor cerebral (Barlow *et al*, 2006).

Como tendência secular, sobrepeso e obesidade deixaram de ser sinal de saúde e prosperidade para serem considerados doença grave e multifacetada, de genética complexa e elevada morbi-mortalidade, além de fator de risco para outras doenças (Nieri e Bigal, 2007).

Obesidade é um grande problema de saúde pública, contribuindo para aumentar a morbidade e mortalidade e é agora tão comum na população mundial que está começando a ocupar o lugar da desnutrição e doenças infecciosas como o maior contribuidor para problemas de saúde (Peres *et al*, 2005).

A obesidade atingiu proporções epidêmicas globalmente (*World Health Organization*, 2008) e, juntamente com os problemas de saúde que a acompanham, traz impacto econômico significativo no sistema de saúde, contando por 9,1% do total de gastos americanos em 1998 e atingindo 92,6 bilhões de dólares em 2002 (Finkelstein *et al*, 2003).

Obesidade e sobrepeso são associados com aumento da mortalidade geral, assim como várias condições crônicas, incluindo diabetes mellitus, doença cardiovascular, câncer, osteoartrite, doença do refluxo gastro-esofágico, lombalgia e

distúrbios respiratórios do sono (Kopelman, 2000). Obesidade é co-mórbida com várias síndromes dolorosas crônicas e está relacionada com maior gravidade da dor e refratariedade ao seu tratamento (Barofsky *et al*, 1997; Lean *et al*, 1999; Marcus, 2004; Fontaine *et al*, 1996). Do ponto de vista preventivo é importante afirmar que a perda de peso é seguida de melhora no funcionamento físico.

A epidemia global de obesidade resulta de uma combinação de susceptibilidade genética, maior disponibilidade de alimentos calóricos e menor atividade física na sociedade moderna. Obesidade não deve ser considerada apenas um problema cosmético afetando alguns indivíduos, mas como uma epidemia que ameaça o bem estar global (Peres *et al*, 2005).

Obesidade têm um papel importante na resistência insulínica ou “síndrome metabólica”, que inclui hiperinsulinemia, hipertensão, hiperlipidemia, risco aumentado para diabetes mellitus tipo 2 e aumento do risco para doença cardiovascular aterosclerótica (Kelishadi, 2007; Kurth *et al*, 2005a; Rexrode *et al*, 1997). Pouco se sabe sobre a prevalência de obesidade e síndrome metabólica na infância pelo número limitado de estudos, pelas várias definições utilizadas e pelas diferentes idades estudadas, o que torna difícil a comparação entre os estudos (Kelishadi, 2007).

Cefaléias primárias

A cefaléia na infância é um sintoma de elevada prevalência, amplo espectro de causas e dificuldades diagnósticas específicas (Arruda e Guidetti, 2007).

Em um estudo clássico conduzido por Bille (Bille, 1962) na cidade de Uppsala na Suécia foram entrevistados 8993 escolares de idades entre 7 e 15 anos de idade. O relato de ao menos um episódio de cefaléia em 40% das crianças aos 7 anos e em 75% dos adolescentes aos 15 anos foi documentado. Sillanpää (Sillanpää, 1976) estudou 4825 crianças com 7 anos de idade e obteve resultados semelhantes: 37,7% delas já haviam se queixado de cefaléia ao menos uma vez e 2,7% tinham o diagnóstico de migrânea. Ao reavaliar estas crianças aos 14 anos, encontrou uma prevalência de cefaléia em 69% e de migrânea em 10,6%. No grupo abaixo dos 8 anos, migrânea era

mais comum em meninos do que em meninas e a prevalência muda de gênero no grupo com mais de 8 anos.

No Brasil, Barea e colaboradores (Barea,1996), estudando 538 estudantes com idades entre 10 e 18 anos em Porto Alegre encontrou taxas de prevalência de cefaléia de 82,9% no último ano, 31,4% na última semana e 8,9% nas últimas 24 horas. De acordo com a IHS-I, o diagnóstico de cefaléia do tipo tensional foi estabelecido em 72,8% e de migrânea em 9,9% dos estudantes com cefaléia.

A cefaléia do tipo tensional e a migrânea, protótipos das cefaléias primárias, são as causas mais freqüentes de cefaléia crônica na infância e adolescência (Aromaa *et al*, 1998). Na literatura encontram-se também descritas outras cefaléias primárias de rara observação na infância como a cefaléia em salvas (Maytal *et al*,1992), a hemicrania paroxística crônica (Gladstein *et al*, 1994) e a cefaléia primária em facadas (Soriane *et al*, 1996).

As cefaléias secundárias são causas raras de cefaléia crônica na infância (Gallai *et al*, 1995). Gallai e colaboradores (Gallai *et al* ,1995) em um estudo multicêntrico de 1995 com 719 crianças reportaram diagnóstico de cefaléia secundária em apenas 1,9% dos casos. Entre as principais causas de cefaléia secundária descritas em crianças e adolescentes, temos traumatismos cranianos, distúrbios vasculares intracranianos, as neoplasias intracranianas, a hipotensão liquórica, as infecções intracranianas e as infecções não-cefálicas (Arruda e Guidetti, 2007). Arruda, em sua tese de doutorado, identificou o tumor cerebral como causa da cefaléia em 0,7% dos casos em uma amostra de crianças atendidas em um ambulatório especializado (Arruda, 1999).

A relação causal entre cefaléia e erros de refração na infância é citada na literatura como um mito da oftalmologia pediátrica (Romano, 1975). Observa-se na literatura um consenso de que os erros de refração representam uma causa rara de cefaléia na infância (Meloff, 1973; *International Headache Society*, 1988).

Cefaléias primárias recorrentes representam uma afecção com prevalência alta e em ascensão na infância (Battistella *et al*, 2006). Cefaléias recorrentes estão tornando-se um foco na pediatria, mas um completo entendimento sobre elas ainda não foi atingido (Elser e Woody, 1990; Silanpää *et al*, 1991).

Cefaléias recorrentes na idade pré-escolar não são raras: o início da cefaléia ocorre antes dos 5 anos em aproximadamente 40% dos pacientes (Abu-Arafeh e Russel, 1994), e 25% dos migranosos têm sua primeira crise no período pré-escolar (Hernandez-Latorre e Roig, 2000).

Os critérios diagnósticos disponíveis anteriormente (*International Headache Society*, 1988) para distinguir as síndromes de cefaléia primária na infância podiam não ser apropriados em termos de sensibilidade e especificidade (Winner *et al*, 1995, Gallai *et al* 1995, Raieli *et al*, 1996), e uma nova classificação foi proposta com alguns ajustes para esta faixa etária (*International Headache Society*, 2004).

A sensibilidade do critério da *International Headache Society* de 1988 (IHS-1988) aumenta com a idade (Battistella *et al*, 2006, Rasmussen *et al*, 1991), presumivelmente porque esta classificação é mais específica do que sensível para migranosos (Battistella *et al*, 2006). Alguns dos parâmetros, como, por exemplo, duração das crises, era muito restrito, tanto que na versão mais recente a duração das crises foi diminuída (*International Headache Society*, 2004).

Várias formas de cefaléia (ex. cefaléia crônica diária, cefaléia do tipo tensional, migrânea) são condições incapacitantes (Scher *et al*, 1998; Stewart *et al*, 2003) que, comparadas com outras formas comuns de dor, produzem grande perda de tempo produtivo na população economicamente ativa (Stewart *et al*, 2003). Por causa da prevalência das diferentes formas de cefaléia variar amplamente nos diversos estudos (ex.: 1,3 - 86% para cefaléia tipo tensional), é difícil acessar se esta prevalência de cefaléia mudou com o tempo (Rasmussen *et al*, 1991b).

Migrânea é um distúrbio comum, crônico, que se apresenta com episódios de cefaléia incapacitante recorrentes (Petelin *et al*, 2007). O *American Migraine Study II* (Lipton *et al*, 2001), conduzido em 1999, estimou que uma em cada quatro residências americanas tivesse um membro com migrânea, e que 28 milhões de residentes dos EUA (12% dos adultos americanos) tinham migrânea grave naquele ano (Lipton *et al*, 2001).

A migrânea é uma doença crônica com manifestações episódicas, progressiva apenas em indivíduos de risco, não em todos os migranosos (Nieri e Bigal, 2007). A fisiopatologia da migrânea é complexa. Resumidamente, a migrânea é considerada

doença primária do sistema nervoso central (Goadsby *et al*, 2002b; Welch, 2003), com conseqüências periféricas e vasculares (Afra *et al*, 1998). É uma doença familiar, de base genética (Moskowitz e Macfarlane, 1993). “Genes candidatos” codificariam um estado de hiper-excitabilidade cerebral e desmodulação a estímulos endógenos e exógenos (Ophoff *et al*, 1997). Durante a crise migranosa, a disfunção encefálica deflagra eventos neuro-vasculares periféricos, com conseqüente ativação do sistema trigêmeo-vascular (Goadsby *et al*, 2002b; Afra *et al*, 1998; Ophoff *et al*, 1997, Moskowitz, 1993).

O primeiro evento neurológico da migrânea ainda é ponto de controvérsia (se cortical ou subcortical). Marcelo Bigal (Nieri e Bigal, 2007) considera a migrânea como resultante de disfunção de uma área do tronco encefálico que está envolvida na modulação da dor, no processamento sensorial, e que emite aferências crânio-vasculares. A ativação do tronco encefálico também pode levar a modificações na função moduladora de vias ascendentes e descendentes, as quais controlam impulsos nociceptivos trigemino-cervicais (Welch *et al*, 2001; Bahra *et al*, 2001). A dor migranosa é assim considerada como uma combinação entre percepção alterada (devido à sensibilização periférica ou central) de um estímulo que usualmente não provoca dor, assim como ativação de um mecanismo neurovascular dilatador periférico (Goadsby *et al*, 2002b). Isso ocasiona subseqüente sensibilização secundária do núcleo caudal do trigêmeo, com mecanismo retro-alimentador da dor. A depressão cortical alastrante (para muitos o primeiro evento neurológico a acontecer nos migranosos) é presumidamente o substrato da aura (Goadsby *et al*, 2002b). Na opinião de Bigal (Nieri e Bigal, 2007), a depressão alastrante segue-se à ativação da região geradora da migrânea, no tronco cerebral. De qualquer maneira, a depressão alastrante é, sem dúvida alguma, algógena, diretamente podendo causar inflamação vascular meníngea e indiretamente estimulando o núcleo caudal do trigêmeo (Welch, 2003).

A fisiopatologia da progressão da migrânea é menos compreendida. Um estudo utilizando ressonância magnética identificou deposição de ferro na substância cinzenta periaquedutal em indivíduos com migrânea episódica e crônica (Welch *et al*, 2001). A substância cinzenta periaquedutal é parte fundamental na modulação de vias inibitórias descendentes e é importante no controle da dor e na analgesia endógena. Essa área

está intimamente relacionada ao núcleo caudal trigeminal e à área possivelmente geradora da migrânea (Bahra *et al*, 2001; Mantyh, 1982). Alodinia, a percepção da dor quando estímulo usualmente não-doloroso é aplicado, é relatada em cerca de 2/3 dos indivíduos com migrânea, durante a crise (Burstein *et al*, 2000). Alodinia é o marcador clínico de sensibilização no corno posterior da medula ou em núcleos sensitivos de nervos cranianos (como o trigêmeo). Uma possibilidade é a de que, em alguns indivíduos, episódios repetidos de sensibilização central estejam associados a dano neuronal permanente no nível da substância cinzenta periaquedutal, ou próximo a ela, em uma área intimamente relacionada à geração da migrânea e à modulação da mesma. Isso causaria redução no limiar de deflagração das crises, prejuízo da modulação da dor, refratariedade ao tratamento agudo e progressão da doença (Moskowitz, 1993; Burstein *et al*, 2000; Welch, 2004).

Cronificação da cefaléia

Aproximadamente 4% da população adulta apresentam cefaléia durante 15 dias ou mais por mês (cefaléia crônica diária) (Scher *et al*, 1998; Castillo *et al*, 1999; Hagen *et al*, 2000, Lu *et al*, 2001). Com tratamento agressivo, incluindo internamento do paciente para desmame de medicações e outras intervenções, cerca de metade dos pacientes com cefaléia crônica diária remitem para menos de 15 dias com cefaléia por mês (Scher *et al*, 2003).

As cefaléias crônicas diárias (CCDs) primárias, nas quais não se pôde identificar a causa de base, são subdivididas em CCDs de longa duração (>4h por dia) ou de curta duração (Silberstein *et al*, 1996). As CCDs de longa duração afetam 4% dos adultos dos EUA (Scher *et al*, 1998). Os dois tipos mais freqüentes de CCD são migrânea transformada e cefaléia do tipo tensional crônica (CTTC) (Scher *et al*, 1998; Spierings *et al*, 2000; Castillo *et al*, 1999; Lu *et al*, 2001). A migrânea transformada (MT) se desenvolve em migranosos cujas crises aumentam em freqüência, enquanto a CTTC evolui da cefaléia do tipo tensional episódica (Katsarava *et al*, 2004).

A classificação de CCD é controversa (Bigal *et al*, 2006). O critério mais amplamente aceito para CCD (Silberstein and Lipton *criteria* – S4) divide em 4 grupos:

migrânea transformada, CTTC, nova cefaléia persistente diária , e hemicrania contínua (Silberstein *et al*, 1996). A segunda edição do *International Classification of Headache Disorders* (ICHD-2) define um distúrbio análogo à MT, migrânea crônica, e apresenta critérios para as outras CCDs (*International Headache Society*, 2004). Alguns autores referem que os critérios para migrânea crônica são problemáticos e que a definição de migrânea transformada deve ser usada (Bigal *et al*, 2004).

Associação entre obesidade e cefaléia

A obesidade enquanto fator de risco para CCD (Nieri e Bigal, 2007), foi primeiramente identificada por Scher e colaboradores (Scher *et al*, 2003).

Em 2003, Scher e colaboradores (Scher *et al*, 2003) publicaram um estudo com o objetivo de identificar fatores de risco para prevalência, incidência e remissão da CCD na população adulta americana. Os participantes eram entrevistados duas vezes com uma média de 11 meses de intervalo. Este estudo mostrou que, em análise univariada, a prevalência de CCD diminuiu discretamente com a idade ($p = 0,05$), foi mais comum em mulheres (OR=1,65 [1,3-2,0]) e em indivíduos previamente casados (viúvos, divorciados, separados – OR= 1,50 [1,2-1,9]), e foi inversamente proporcional ao nível de instrução (OR=3,56 [2,3-5,6]).

No momento da entrevista de seguimento, 91% dos controles (pacientes com cefaléia entre duas e 104 vezes por ano) continuaram a preencher critérios de controles, 6% progrediram para uma freqüência de cefaléia intermediária (105-179 cefaléias por ano) e 3% preencheram o critério para CCD. Em comparações univariadas, a incidência de CCD foi significativamente associada com obesidade (OR= 5,53 [1,4-21,8]) e relato de diagnóstico de artrite (OR= 3,29 [1,03-10,5]). A obesidade foi proeminente entre os fatores de risco para progressão. Indivíduos obesos tiveram cinco vezes mais chance de desenvolver CCD em relação àqueles com peso normal, enquanto pacientes com sobrepeso (índice de massa corpórea entre 25 e 30 kg/m²) tiveram três vezes mais chance de desenvolver CCD em relação àqueles com peso normal (Scher *et al*, 2003). Essa observação chamou atenção para uma possível ligação entre obesidade e cefaléia (Horev *et al*, 2005). Nesse estudo longitudinal

epidemiológico, Scher e colaboradores mostraram que, no curso de um ano, 3% de indivíduos com cefaléia episódica na população geral progrediam para CCD (Scher *et al*, 2003). Os autores concluíram que a incidência de CCD em pacientes com cefaléia episódica é de 3% ao ano (Scher *et al*, 1998; Scher *et al*, 2002; Scher *et al*, 2003).

Dos casos de CCD contatados no seguimento, 44% ainda relatavam 180 ou mais cefaléias por ano, 43% relataram uma freqüência intermediária (52-179 cefaléias por ano), e 13% relataram menos de 52 cefaléias por ano. Remissão foi positivamente associada com maior nível educacional e era mais provável de ocorrer em mulheres com idade mais avançada, mas não em homens ($p < 0,005$).

Foi encontrado que controles com maior freqüência de cefaléia eram mais predispostos a ter incidência de CCD no seguimento. A freqüência das crises apresentou-se, por si só, como um fator de risco para cronificação (Scher *et al*, 2003). Em outro estudo de Scher e colaboradores (Scher *et al*, 1998), também foi demonstrado que um dos mais importantes fatores de risco para progressão da migrânea foi a freqüência de crises de cefaléia na linha de base.

Em resumo, o estudo de Scher e colaboradores de 2003 (Scher *et al*, 2003) encontrou que CCD é mais prevalente em mulheres, indivíduos com menor nível de instrução, brancos, e naqueles que foram previamente casados. A prevalência de CCD foi associada à obesidade e a duas condições relacionadas à obesidade, artrite e diabetes.

Em um segundo estudo, Katsarava e colaboradores (Katsarava *et al*, 2004) seguiram 532 pacientes com migrânea episódica (<15 dias/mês). Sessenta e quatro pacientes (14%) desenvolveram CCD em um ano de seguimento (Katsarava *et al*, 2004).

Subsequentemente, dois grandes estudos populacionais confirmaram a associação entre migrânea e obesidade (Bigal *et al*, 2006b; Bigal *et al*, 2006c).

O primeiro reafirmou a obesidade como fator de risco para CCD, e sugeriu que essa associação ocorre primariamente com a migrânea crônica e não com a cefaléia do tipo tensional crônica (CTTC) (Bigal *et al*, 2006c). Neste estudo, Bigal e colaboradores (Bigal *et al*, 2006c) realizaram entrevistas pelo telefone de 1997 a 2000 em três áreas

metropolitanas dos EUA. Perguntas sobre cefaléia, peso e altura, intensidade da cefaléia e incapacidade relacionada à cefaléia foram realizadas.

Os participantes foram divididos em 2 grupos:

1. Pessoas com CCD, que tinham em média 15 ou mais dias de cefaléia por mês, com média de duração de mais de 4 horas. Os participantes com CCD foram divididos naqueles com crises de migrânea (migrânea transformada) e sem crises de migrânea (CTTC).
2. Controles que não tinham cefaléia ou tinham menos de 108 dias de cefaléia no ano e não preenchiam critérios para migrânea.

História completa da cefaléia, peso e altura foram obtidos de 30.849 indivíduos, predominantemente mulheres (61,8%) e caucasianos (64,8%). A idade variou de 18 a 89 anos (média de 38,7 anos). A maioria tinha o IMC normal (50,9%), 31,1% tinham sobrepeso, 10,4% eram obesos e 4,4% eram obesos mórbidos. Uma pequena proporção estava abaixo do peso (3,1%).

Cefaléia crônica diária foi diagnosticada em 1.243 indivíduos, com a prevalência em um período de um ano de 4,1%. A prevalência de CCD foi maior em mulheres que em homens (5,0% versus 2,1%, OR= 1,7; 95% CI=1,5 a 2,0). A prevalência não foi diferente entre caucasianos (4,1%) e afro-americanos (3,7%) e aumentou com a idade (3,2% naqueles com idades entre 18 e 29 anos e 4,6% nos com 60 anos ou mais).

Comparando com o grupo com peso normal (3,9%), a prevalência de CCD foi significativamente maior em obesos [5,0% (OR=1,3; 95% CI=1,1 a 1,6)] e obesos mórbidos [6,8% (OR=1,8; 95% CI = 1,4 a 2,2)]. Pacientes abaixo do peso (4%) e com sobrepeso (3,8%) não foram significativamente diferentes do grupo com peso normal.

A prevalência de migrânea transformada foi de 1,3%, com forte influência do IMC. A prevalência de migrânea transformada no grupo com peso normal foi 0,9% e aumentou para 1,2% nos pacientes com sobrepeso [OR = 1,4 (1,1 a 1,8)], 1,6% nos obesos [OR = 1,7 (1,2 a 2,43)], e 2,5% nos obesos mórbidos [OR = 2,2 (1,5 a 3,2)]. Os grupos com baixo peso e com peso normal não diferiram entre si.

Cefaléia do tipo tensional crônica teve uma prevalência de 2,8%. Os efeitos do IMC na prevalência de CTTC foram bem menos robustos. Comparando com o grupo normal (3%), a prevalência de CTTC não foi significativamente diferente daqueles com

baixo peso (2,9%), sobrepeso (2,6%), e obesidade (3,3%). A prevalência de CTTC foi significativamente maior nos obesos mórbidos [4,3% (OR = 1,4; 95% CI = 1,1 a 1,9)].

Em relação aos efeitos do IMC na frequência de cefaléia e na incapacitação devido às crises, foram avaliados os pacientes com CCD em função do IMC. Comparados com o grupo de peso normal (36% tinham cefaléias diárias), uma proporção significativamente alta de obesos [48,7% (OR = 1,5; 95% CI 1,1 a 2,1)] e obesos mórbidos [51% (OR = 1,7; 95% CI 1,1 a 2,6)] tinham cefaléia diariamente. A proporção de participantes que relataram faltar pelo menos três dias de atividades profissionais ou acadêmicas devido à cefaléia em três meses foi significativamente maior nos pacientes com sobrepeso, obesidade e obesidade mórbida comparados com o grupo de peso normal.

Após ajustar pelo uso de medicação, idade, raça, nível sócio-econômico e estado civil, evidenciou-se que CCD foi mais prevalente em obesos (OR=1,5; 95% CI 1,2 a 1,8) e obesos mórbidos (OR =2,0; 95% CI =1,4 a 2,4).

O IMC estava associado com o diagnóstico de CCD ($p < 0,001$) e de migrânea transformada ($p < 0,001$), mas não com o diagnóstico de CTTC. Os resultados então mostraram que obesidade era um fator de risco forte para migrânea crônica, mas não para cefaléia do tipo tensional crônica (Nicholson e Bigal, 2008). Entre aqueles com cefaléia do tipo tensional, o IMC só influenciou a prevalência de CTTC relativa ao grupo com peso normal entre obesos graves (Nicholson e Bigal, 2008).

O segundo estudo (Bigal *et al*, 2006b) mostrou que, embora a obesidade não seja fator de risco para migrânea (não aumenta a incidência da migrânea episódica), migranosos obesos têm crises mais frequentes de cefaléia. Esse estudo (Bigal *et al*, 2006b), cross-seccional, populacional, foi conduzido para investigar a influência do IMC na prevalência e atributos clínicos da migrânea. Foram realizadas entrevistas pelo telefone, assistidas por computador (CATI), no período de 1997 a 2000 em três grandes áreas metropolitanas dos EUA. A validade do CATI para o diagnóstico de migrânea foi previamente acessada comparando o diagnóstico por telefone com um diagnóstico independente feito por um cefaliatra. Para o diagnóstico de migrânea, o CATI tinha alta sensibilidade (91%) e especificidade (98%) (Stewart *et al*, 1999; Stewart *et al*, 1996).

Na entrevista, era primeiro perguntado se o participante teve, pelo menos, uma cefaléia que não fosse devido a traumatismo craniano, gripe ou ingestão de bebida alcoólica. Depois era perguntado se eles tiveram, pelo menos, cinco cefaléias no ano anterior. Para aqueles que responderam positivamente, eram perguntados sobre quantos tipos de cefaléia eles tiveram e eram feitas questões sobre a cefaléia mais intensa.

As questões incluíram todas as características diagnosticas da migrânea com ou sem aura, como especificado pela primeira edição da *International Classification of Headache Disorders* (ICHD-I) (*International Headache Society*, 1988). O critério para migrânea em adultos permaneceu inalterado na segunda edição da ICHD-II (*International Headache Society*, 2004). Os participantes relataram peso e altura durante a entrevista.

A amostra consistiu em 30.215 participantes com historia completa da cefaléia e com peso e altura. Indivíduos eram predominantemente caucasianos (65,7%) e do sexo feminino (65%). As idades variaram entre 18 e 89 anos (média de 38,7 anos). A maioria da amostra tinha o IMC normal (51,3%). Um total de 30,6% tinha sobrepeso, 10,4% eram obesos e 4,6%, obesos mórbidos. A minoria dos participantes (3,1%) estava abaixo do peso.

Pacientes com migrânea tinham uma média de 33 cefaléias por ano. Um total de 1.246 participantes que tinham 15 ou mais dias de cefaléia por mês foi excluído.

Migrânea foi diagnosticada em 3.791 indivíduos (prevalência em um ano de 12,5%). A prevalência de migrânea foi maior nos pacientes com baixo peso (15,8%) do que nos com peso normal (13,1%; $p < 0,05$). Em relação aos indivíduos com peso normal, a prevalência de migrânea não foi significativamente diferente para pacientes com sobrepeso (11,8%), obesidade (11,9%), ou obesidade mórbida (14%). Esse padrão continuou verdadeiro após estratificação por gênero.

Apesar da prevalência de migrânea não ter aumentado em função do peso corporal, este esteve associado a uma alta freqüência de crises. Em relação aos pacientes com peso normal (4,4%), 5,8% dos pacientes com sobrepeso (OR=1,3; 95% CI 1,1 a 1,9), 13,6% dos obesos (OR=2,9; 1,9 a 4,4), e 20,7% dos obesos mórbidos (OR= 5,7; 3,6 a 8,8) tinham 10 a 15 dias de cefaléia por mês. Não foram observadas

diferenças na proporção daqueles com frequência intermediária de crises (3 a 9 dias por mês) em relação ao IMC.

O IMC também influenciou várias características da cefaléia. A proporção de pacientes relatando crises intensas de migrânea aumentou com o grupo do IMC, de 53% no grupo normal para 57% no grupo com sobrepeso (OR=1,25 versus peso normal; 95% CI 1,1 a 1,5), 59% nos obesos (OR= 1,31; 1,03 a 1,66), e 65% nos obesos mórbidos (OR=1,9; 1,2 a 2,4). O grupo com baixo peso não diferiu, significativamente, do grupo com peso normal.

Similarmente, obesos (OR = 1,5; 1,2 a 1,9) e obesos mórbidos (OR=2; 1,5 a 2,8) relataram mais frequentemente faltar, pelo menos, um dia de trabalho em três meses devido à cefaléia, comparados com o grupo com peso normal. A piora com atividade física também foi mais comum nos obesos mórbidos do que nos com peso normal (OR = 1,7; 1,2 a 2,2). A duração da dor não variou com o IMC.

O IMC esteve, significativamente, associado com a proporção de pacientes migranosos que relataram fotofobia ou fonofobia em mais de 50% das crises. Com o uso do grupo com peso normal como referência, fotofobia em 50% ou mais das crises foi relatada por 78% dos pacientes com peso normal versus 88 % dos obesos mórbidos (OR=2,0; 1,3 a 3,2). Fonofobia foi relatada por 75% daqueles com peso normal, 80% dos pacientes com sobrepeso (OR= 1,4; 1,2 a 1,7), 82% dos obesos (OR= 1,5; 1,3 a 2,1) e 85% dos obesos mórbidos (OR=1,8; 1,5 a 2,1). A proporção de pacientes relatando náuseas ou sintomas visuais sugestivos de aura não variou significativamente pelo IMC.

No modelo de regressão logística, após ajuste de co-variáveis (gênero, idade, uso de medicação para cefaléia, distúrbios do sono, nível educacional e depressão), a frequência das crises de migrânea variou em função do IMC ($p < 0,001$). O IMC maior que 30 kg/m^2 foi, significativamente, associado à intensidade da dor, à incapacidade e à proporção de crises acompanhadas por fotofobia e fonofobia (Bigal *et al*, 2006b).

Os achados deste estudo (Bigal *et al*, 2006b) sugerem o seguinte: 1) migrânea e obesidade não são co-mórbidas, pois prevalência de migrânea na população não varia, significativamente, em função do IMC. 2) Obesidade está, significativamente, associada com o número de dias com cefaléia por mês entre migranosos, particularmente para

cefaléia muito freqüente (10 a 14 dias por mês), mesmo após ajuste de co-variáveis. 3) O IMC também foi associado com a intensidade das crises, a percepção de que pioram com a atividade física e com a incapacidade relacionada à migrânea. 4) Finalmente, o IMC influencia alguns sintomas associados, como foto e fonofobia, mas não náusea. Não parece ter influência sobre a aura. Concluindo, apesar de não ser co-mórbida com migrânea, demonstrou-se que obesidade está associada com a freqüência, intensidade e com algumas características clínicas da migrânea.

Em um outro estudo, Horev e colaboradores (Horev *et al*, 2005) avaliaram a incidência de cefaléia em uma amostra de mulheres com obesidade mórbida. A população estudada incluiu mulheres com obesidade mórbida atendidas em uma clínica cirúrgica pré-operatória para cirurgia de banda gástrica laparoscópica com o objetivo de redução de peso durante outubro e novembro de 2004. Vinte e sete mulheres com obesidade mórbida com idade média de 39,5 anos (variando de 21 a 61), com IMC médio de 41,07 foram entrevistadas.

Dezessete pacientes (63%) relataram sofrer de cefaléias episódicas. Treze pacientes (48%) preencheram critérios do IHS para migrânea, e destes, 10 relataram aura. Quatro (14,8%) sofriam de cefaléia episódica do tipo tensional. Todos os 13 migranosos relataram cefaléias incapacitantes. Eles apresentavam migrânea há mais de um ano, e 76,9% deles por mais de cinco anos (Horev *et al*, 2005).

Essa modesta série demonstrou uma alta incidência de migrânea, e especialmente migrânea com aura, entre mulheres com obesidade mórbida, comparando com a população geral de mulheres. De acordo com o *American Migraine Study II* (Lipton *et al*, 2001), a incidência de migrânea é de 18,5%, e 36% dos pacientes têm aura. Nessa série de mulheres obesas, 48% apresentavam migrânea e 77% relatou aura (Horev *et al*, 2005). A incidência de co-morbidades (HAS, hipotireoidismo, diabetes, dislipidemia e apnéia obstrutiva do sono) não teve diferença estatística entre migranosos e não-migranosos, sugerindo que a alta incidência de migrânea nesta população não é resultado destas condições.

No estudo brasileiro de Peres e colaboradores (Peres *et al*, 2005) foram avaliados 74 pacientes obesos do serviço de cirurgia bariátrica do Hospital de Beneficência Portuguesa. Foi obtido gênero, idade, raça e IMC de cada paciente e

aplicada a escala de sono Epworth a todos os participantes. Características da cefaléia como frequência, intensidade, duração do ataque e outras variáveis necessárias para o diagnóstico de cefaléia primária baseada no critério da International Headache Society de 2004 foram obtidas. História clínica e exame clínico e neurológico foram feitos por um cefaliatra.

Pacientes foram divididos em cinco categorias de acordo com o IMC: normal, sobrepeso (IMC entre 25 e 29 kg/m²) e obesidade graus I, II e III (IMC entre 30 e 34, entre 35 e 40 e maior que 40 kg/m², respectivamente).

Foi encontrado que 56 (75%) pacientes tinham diagnóstico de cefaléia primária, comparados com 30 controles (42%). Trinta e seis (48%) pacientes tinham cefaléias incapacitantes. Apenas 10 tinham cefaléias matinais. Quarenta e nove (66%) foram diagnosticados como migrânea, sete (9%, 2, crônica e 5, episódica) com cefaléia do tipo tensional. Trinta e cinco tinham migrânea sem aura (47%), cinco com aura, sete tinham migrânea crônica, uma com migrânea menstrual e uma, desordem migranosa.

Mattson (Mattson, 2007) avaliou mulheres de uma comunidade sueca e não achou qualquer associação entre cefaléia e obesidade. Todas as mulheres entre 40 e 74 anos residentes de uma pequena comunidade na Suécia, Östhammar, são convidadas a cada dois anos para um programa de *screening* com mamografia. A fonte de estudo foram mulheres entre 40 e 74 anos, residentes em Östhammar durante o período de estudo de novembro 1997 a outubro de 1998 que foram à unidade de mamografia local, onde foi perguntado se queriam participar do estudo e 684 mulheres concordaram em participar.

Participantes foram entrevistadas por um neurologista. Foram feitos exame físico e neurológico. A estrutura da entrevista foi baseada nos critérios de cefaléia propostos pela IHS (international Headache Society, 1988). Migrânea ativa foi definida como uma ou mais crises de cefaléia no último ano, e inativa quando houve crises de migrânea no passado, mas não no ano anterior (Mattson, 2007).

Todas as mulheres com migrânea apresentavam inibição (incapacidade moderada) ou proibição (incapacidade grave) das atividades diárias durante as crises de migrânea. A intensidade da dor foi medida em escala verbal de 0 a 10. O teste de Kruskal-Wallis foi usado para acessar se as médias de peso corporal, altura e IMC

diferiram entre as mulheres com migrânea ativa, inativa ou mulheres que nunca tiveram migrânea (Mattson, 2007).

A prevalência de migrânea ativa e inativa foi de 19% (95% CI, 16,1-21,9) e 13,9% (95% CI, 16,3-22,2), respectivamente. Migrânea ativa ou inativa não foram associadas à obesidade, controlando para a idade e nível educacional ($P=0,96$) ou não ($P=0,71$). A média de IMC de mulheres que apresentavam inibição das atividades diárias durante as crises de migrânea foi de 26,6 kg/m², e a média de IMC de mulheres com proibição das atividades diárias durante as crises de migrânea foi de 26,9 kg/m². Nem o IMC, nem a obesidade foram associados com a intensidade da cefaléia após ajustes para a idade e nível educacional. Não houve diferença estatística entre frequência ($P=0,26$ e $0,11$), intensidade ($P=1,00$ e $0,83$) e duração ($P=0,60$ e $0,56$) das crises de migrânea e o IMC e obesidade, respectivamente (Mattson, 2007).

Concluindo, não houve evidências, nesse estudo, que a obesidade afeta a prevalência de migrânea entre mulheres entre 40 e 74 anos. As características das crises de migrânea não se correlacionaram com o IMC e não diferiram entre mulheres obesas e não-obesas com migrânea ativa. Os autores relatam que se há associação verdadeira entre obesidade e características da migrânea como frequência, esta deve ser pequena e não pode ser estudada em comunidades de pequeno tamanho (Mattson, 2007).

Brown (Brown *et al*, 2000) estabeleceu, em um estudo de base populacional entre mulheres jovens entre 18-23 anos, um risco de 1,5 vezes de cefaléia para mulheres com um IMC mais alto (>30 kg/m²) quando comparadas com mulheres de peso normal.

Estudos caso-controle (Scher *et al*, 2003, Peres *et al*, 2005) e observacionais (Bigal *et al*, 2006b; Brown *et al*, 2000) sugerem que IMC aumentado possa ser um fator de risco para cefaléia. Neste sentido, Keith e colaboradores (Keith *et al*, 2008) realizaram um estudo em que foi estimada a associação entre IMC e cefaléia entre mulheres adultas usando dados de 11 grandes estudos epidemiológicos. A análise incluiu dados do *National Health Interview Survey* (NHIS): 1997–2003, *The First National Health Examination and Nutrition Survey* (NHANES I), *Alameda County Health Study* (ACHS), *Tecumseh Community Health Study* (TCHS), and *Women's Health*

Initiative (WHI). A análise foi restrita a mulheres porque tem sido estabelecido que a prevalência da cefaléia seja bem maior em mulheres (Scher *et al*, 1998) e dados preliminares não publicados sugerem que a associação entre obesidade e cefaléia varia substancialmente com o gênero.

Foi demonstrado por Keith (Keith *et al*, 2008) que o IMC aumentado foi associado com maior risco de cefaléia ou cefaléia grave entre mulheres. Resultados do NHIS 1997, 1999, 2003 e ACHS localizaram pontos de corte de IMC sugerindo que um IMC de aproximadamente 20 kg/m² foi associado com o menor risco para cefaléia grave e freqüente. Nesta análise de 11 grandes bancos de dados contendo mais de 200.000 mulheres americanas, foi achado que um IMC aumentado foi, em geral, associado com aumento significativo de cefaléia, mas não de migrânea diagnosticada. Os resultados, por todos os bancos de dados, com exceção do WHI e NHANES I, sugeriram que, quando comparados com um IMC de 20, obesidade leve (IMC de 30) foi associada com um aumento de aproximadamente 35% (31 a 65%) nas chances de relato de cefaléia, enquanto obesidade grave (IMC de 40) foi associada com um aumento de aproximadamente 80% (49 a 118%) nas chances. Estes resultados não são alterados quando consumo de álcool, variáveis socioeconômicas, e hipertensão são incluídas no modelo.

Em relação à migrânea, os resultados do modelo primário com dados do WHI, único banco de dados que acessou o diagnóstico de migrânea explicitamente, sugeriram que IMC não está associado com migrânea e do modelo estendido mostrou relação discretamente negativa. Concluiu-se então que a análise dos dados do NHIS, do ACHS e do TCHS sugeriu que IMC está associado com cefaléias não-migranosas e, possivelmente, migrânea não-diagnosticada (Keith *et al*, 2008).

Até 2007, a especificidade da associação entre obesidade e freqüência de cefaléia não havia sido examinada acessando outros tipos de cefaléia além da migrânea, como provável migrânea, um subtipo da migrânea com apenas uma característica para migrânea ausente, e cefaléia do tipo tensional episódica. O estudo *American Prevalence and Prevention* (AMPP) forneceu uma excelente oportunidade para investigação dessas relações (Silberstein *et al*, 2007). O AMPP é um estudo longitudinal, populacional, objetivando avaliar a prevalência, ônus e uso dos serviços de

saúde para a migrânea, assim como acessar a história natural da migrânea e fatores de risco para CCD (Lipton *et al*, 2007; Silberstein *et al*, 2007; Diamond *et al*, 2007).

Bigal e colaboradores (Bigal *et al*, 2007b) utilizaram os dados do AMPP para acessar a relação entre IMC e cefaléias episódicas, separadamente, explorando a influência do IMC na frequência e intensidade da migrânea, da provável migrânea e da cefaléia episódica do tipo tensional grave.

Como parte do estudo AMPP, um questionário sobre cefaléia foi enviado pelo correio para 120.000 residências americanas. O diagnóstico de cefaléia foi baseado nos critérios propostos pela segunda edição do *International Classification of Headache Disorders* (ICHD-2) (*International Headache Society*, 2004). Foi questionado também o peso e a altura do participante. Pacientes com migrânea e provável migrânea foram argüidos sobre seu padrão de tratamento agudo ou preventivo.

Um total de 120.000 residências foi contatado, totalizando 257399 membros. Entrevistas foram retornadas de 77.879 (65% de resposta) residências obtendo dados de 162.576 participantes de 12 anos de idade ou mais. Um total de 30.703 (18,8%) indivíduos foi positivo para o *screening* de cefaléias episódicas no ano anterior. Destes, 18968 tiveram critérios para migrânea, com prevalência estimada de um ano de 11,7%. Um total de 7564 (4,6%) atingiu critério para provável migrânea e 2051 (1,2%) tinham cefaléia episódica do tipo tensional grave. Finalmente, havia 2120 indivíduos (1,3%) com outros tipos de cefaléia episódica (Bigal *et al*, 2007b).

Foi examinada a distribuição de cefaléias de alta frequência (10 a 14 dias por mês) pela categoria de IMC. Para migrânea, o percentual de cefaléias freqüentes aumentou em função do IMC. Comparando com o percentual de pacientes com peso normal com migrânea episódica (6,5% tinham cefaléia muito freqüente), o percentual de pacientes com migrânea muito freqüente foi maior na categoria com sobrepeso (7,4%; OR, 1,15; 95% CI, 0,98-1,13; P=0,06) e ainda maior nos obesos (8,2%; OR, 1,3; 95% CI, 1,1-1,5; P<0,001) e nos obesos mórbidos (10,4%; OR, 1,7; 95% CI, 1,4-1,9; P<0,001). Para provável migrânea, as diferenças foram significativas só no grupo dos obesos mórbidos (9,3% versus 6,7% no grupo com peso normal; OR, 1,5; 95% CI, 1,1-1,9; P=0,02). Para a cefaléia episódica do tipo tensional grave, o percentual de

participantes com 10 a 14 dias de cefaléia por mês não variou em função do IMC (Bigal *et al*, 2007b).

Foi também avaliado o percentual de indivíduos com algum nível de incapacidade de acordo com o IMC e o tipo de cefaléia. Entre migranosos, 32% daqueles com peso normal tinham algum nível de incapacidade relacionada à cefaléia, comparados com 37,2% dos com sobrepeso (OR, 1,3; 95% CI, 1,2-1,4; P<0,01), 38,4% dos obesos (OR, 1,3; 95% CI, 1,2-1,5; P<0,001), e 40,9% dos obesos mórbidos (OR, 1,5; 95% CI, 1,3-1,6; P<0,001). Para provável migrânea, 19,7% dos pacientes com peso normal tinham alguma incapacidade, comparados com 17,5% dos com baixo peso (OR, 0,8; 95% CI, 0,5-1,3), 18,6% dos pacientes com sobrepeso (OR, 0,9; 95% CI, 0,8-1,1), 19,6% dos obesos (OR, 1,0; 95% CI, 0,8-1,2), e 23% dos obesos mórbidos (OR, 1,2; 95% CI, 1,0-1,5; P<0,05). Finalmente, para cefaléia episódica do tipo tensional, a relação não foi vista (Bigal *et al*, 2007b).

O uso de tratamento agudo não variou significativamente com o IMC no grupo dos migranosos ou naqueles com provável migrânea. Em relação ao tratamento preventivo, 51% dos pacientes com peso normal já haviam usado medicação, comparando 57% dos com sobrepeso (OR, 1,3; 95% CI, 1,2-1,4), 62% dos obesos (OR, 1,6; 95% CI, 1,4-1,8), e 72% dos obesos mórbidos (OR, 2,5; 95% CI, 2,3-2,8). Padrão similar foi visto nos pacientes com provável migrânea (Bigal *et al*, 2007b).

Os achados mostram que, entre migranosos, 62,3% dos pacientes são sobrepeso ou obesos, e entre indivíduos com provável migrânea e cefaléia episódica do tipo tensional o percentual foi 62,1%. Foi achado que, entre migranosos, obesidade estava associada com cefaléias muito freqüentes, assim como com graus mais avançados de incapacidade, associações que são consistentes com achados prévios (Bigal *et al*, 2006b; Bigal *et al*, 2006c). Finalmente, o IMC não foi associado com freqüência ou incapacidade em pacientes com cefaléia episódica do tipo tensional grave. Esses achados apóiam o conceito de que a obesidade está associada com migrânea em particular, mas não com outras cefaléias em geral (Bigal *et al*, 2007b).

Apesar da freqüência das crises tender a ser maior entre os migranosos obesos, o uso de tratamento agudo ocorreu em taxas similares nos grupos de IMC. Padrões foram similares para provável migrânea. A relação entre obesidade e o uso de

medicação preventiva para migrânea e provável migrânea tem várias explicações possíveis. Primeiro, já que obesidade está associada com crises mais frequentes e incapacitantes entre pacientes com migrânea (Bigal *et al* 2006b, Bigal *et al* 2006c), a gravidade da doença pode motivar a consulta e o tratamento adequado. Esse estudo sugere que a obesidade está relacionada à migrânea e, em menor grau, à provável migrânea, mas não à cefaléia episódica do tipo tensional grave (Bigal *et al*, 2007b).

Obesidade e cefaléia em crianças

Crianças com sobrepeso podem ter risco aumentado de cefaléia por várias razões (Pinhas-Hamiel *et al*, 2008). Primeiro, eles têm prevalência de hipertensão três vezes maior comparando com adolescentes não-obesos e, aproximadamente, 11 - 17% das crianças acima do peso sofrem de hipertensão (Sorof *et al*, 2004). Segundo, a dieta das crianças com sobrepeso é caracterizada por jejum ou horário inadequado para refeições, ricas em queijo, chocolate, cachorro-quente, glutamato monossódico, aspartame, alimentos gordurosos, sorvetes – todos conhecidos desencadeadores de migrânea (Millichap e Yee, 2003). Terceiro, foi relatada uma relação positiva entre assistir televisão e obesidade (Crespo *et al*, 2001), e cefaléia é mais prevalente entre crianças que assistem TV por mais tempo (Toyran *et al*, 2002). Ainda, uma associação entre depressão e cefaléia tem sido documentada em adultos, e como crianças com sobrepeso têm maior prevalência de depressão (Breslau *et al*, 2003), isto pode ser um fator adicional. Finalmente, ambos, a apnéia do sono e o pseudotumor cerebral, que são causas bem conhecidas de cefaléia crônica, são mais prevalentes entre crianças e adolescentes obesos (Speiser *et al*, 2005).

Há apenas um estudo publicado avaliando a associação entre cefaléia e obesidade infantil. O recente estudo israelense de Pinhas-Hamiel e colaboradores (Pinhas-Hamiel *et al*, 2008) foi baseado em questionários em crianças e adolescentes em idades entre nove e 17 anos recrutadas de uma clínica de obesidade para crianças. Brevemente, o questionário consistia de questões acessando as características da cefaléia como: número de crises por mês, duração das cefaléias, caracterização (localização, pulsatilidade, intensidade), existência de náuseas e/ou vômitos, fotofobia

e/ou fonofobia, e fatores precipitantes, incluindo jejum, ciclo menstrual, astenia, hábitos de sono.

A população estudada foi de 273 crianças a adolescentes: 166(61%) meninas e 107 (39%) meninos. Cefaléias foram relatadas por 39 (14,3%) dos pacientes, com taxa similar entre meninas (14,5%) e meninos (14%). A ocorrência de cefaléia aumentou de 10,6% entre crianças com idade entre 9 -11 anos para 21,8% no grupo entre 15 -18 anos ($p < 0,05$). Esta tendência esteve presente em meninos e meninas, mas não atingiu diferença estatística.

Com base no questionário de cefaléias, 15 crianças (38%) tinham migrânea episódica, 13 (33%) tinham cefaléia do tipo tensional episódicas, freqüentes ou infreqüentes, dois tinham cefaléia crônica e dois tinham migrânea sintomática devido a pseudotumor cerebral. Das 15 crianças com migrânea episódica, 12 tinham sobrepeso ou eram obesas (Pinhas-Hamiel *et al*, 2008).

Dos 273 pacientes, 116 (42,5%) tinham peso normal, 45 tinham sobrepeso (16,5%) e 112 (41%) eram obesos. A idade média das crianças nos três grupos de peso foi similar: $13,4 \pm 2,2$ anos, $13,2 \pm 2,2$ anos, e $13,2 \pm 2,2$ anos no grupo com peso normal, sobrepeso e obeso, respectivamente. O excesso de meninas no grupo de obesos (44 versus 36%) não foi significante. Cefaléias foram documentadas em 20 das 112 crianças obesas (17,9%), sete entre as 45 com sobrepeso (15,6%) e 12 das 116 com peso normal (10,3%). Pacientes com cefaléia tinham peso corporal mais alto quando comparados com crianças sem cefaléia ($p = 0,03$). Entre meninas, 7,7% das com peso normal tinham cefaléia, comparadas com 14,8% das com sobrepeso e 20,3% do grupo obeso (p para tendência = 0,04). Entre meninos, a ocorrência de cefaléia foi similar entre os três grupos ($p=0,96$) (Pinhas-Hamiel *et al*, 2008).

Participantes obesos tinham alteração significativa da pressão arterial comparados com o grupo de peso normal. Entre as crianças com obesidade, 16 (14,3%) tinham pré-hipertensão e 24 (21,4%) tinham hipertensão, comparados com 8,9 e 8,9% dos com sobrepeso e 3,5 e 4,3% dos com peso normal, respectivamente. Não houve, no entanto, diferença entre a ocorrência de cefaléia entre pacientes com pressão arterial (PA) alterada comparados àqueles com pressão arterial normal. Nesse estudo, duas crianças obesas tiveram o diagnóstico de pseudotumor cerebral, ambas

relatavam cefaléias graves pela manhã e ambas tinham papiledema, aumento da pressão intracraniana e tomografia computadorizada de crânio normal.

O estudo mostra que meninas obesas tiveram quase quatro vezes mais risco de sofrer de cefaléias quando comparadas com meninas de peso normal após ajuste para idade e presença de pressão arterial elevada (Pinhas-Hamiel *et al*, 2008).

Mecanismos de associação entre cefaléia e obesidade

Obesidade e migrânea podem estar associadas de várias maneiras (Bigal *et al*, 2007b). Em primeiro lugar, ambas são influenciadas por fatores de risco genéticos e ambientais (Bigal *et al*, 2007a). Segundo, migrânea, assim como obesidade, tem sido relatada como um fator de risco para AVC e doenças cardiovasculares (Kurth *et al*, 2006). Vários dos mediadores inflamatórios que são aumentados em obesos são importantes na patogênese da migrânea, e eles podem aumentar a frequência, gravidade e duração das crises de migrânea (Bigal *et al*, 2007a; Zelissen *et al*, 1991). Finalmente, condições que são co-mórbidas das duas doenças (p.ex.: depressão) também pode fazer esta relação mais complexa.

Apesar do nosso entendimento sobre a fisiopatologia da migrânea ter melhorado dramaticamente nos últimos 15 anos, ainda não está tudo delineado (Goadsby, 2005).

Os mecanismos das inter-relações de frequência de cefaléia e obesidade são complexos e ainda não entendidos (Bigal *et al*, 2006d; Bigal *et al*, 2006c).

Alguns potenciais mecanismos que justifiquem a associação entre migrânea e obesidade são (Nieri e Bigal, 2007):

1. Um dos potenciais mecanismos de associação seria a associação espúria, definida quando a aparente associação entre doença e exposição (ou entre duas ou mais doenças) se dá por efeito de erro sistemático. Por exemplo, se indivíduos com obesidade e migrânea crônica tendem a freqüentar mais os serviços de saúde, ambos podem estar super-representados em amostras de base clínica, e estudos clínicos podem detectar a associação como consequência de um viés de seleção. Outra fonte potencial de associação espúria é o fato de ambas – migrânea e obesidade – serem

doenças comuns, potencialmente levando a uma associação estatisticamente, mas não fisiopatologicamente, significativa (Nieri e Bigal, 2007).

Considerando-se que a associação foi confirmada por três grandes estudos populacionais ajustados por gênero, idade e condição sócio-demográfica, a hipótese de associação espúria é altamente improvável (Scher *et al*, 2003; Bigal *et al*, 2006b; Bigal *et al*, 2006c).

2. Outro potencial mecanismo de associação seria a relação causal unidirecional (Nieri e Bigal, 2007). De acordo com esta hipótese, uma doença levaria a outra (p.ex. diabetes leva a neuropatia diabética). Por exemplo, migrânea crônica (MC) pode ser fator de risco para obesidade, uma vez que indivíduos com dor diária tendem a ser mais sedentários e podem usar medicamentos preventivos que tenham como efeito colateral o aumento de peso. Inversamente, obesidade pode aumentar o risco de migrânea crônica se os mediadores pró-inflamatórios que se encontram aumentados em indivíduos obesos contribuírem para a progressão da cefaléia. No único estudo longitudinal disponível (Scher *et al*, 2003), obesidade foi considerada fator de risco para migrânea crônica. Migrânea crônica não foi estudada como fator de risco para obesidade.

Uma relação causal unidirecional pode explicar algumas das relações entre ambas as desordens (por exemplo, mediadores inflamatórios que estão aumentados na obesidade são de importância fisiopatológica na migrânea).

3. Fatores ambientais compartilhados é outro potencial fator de associação. Relações de co-morbidade podem ser explicadas por fatores de risco ambientais comuns entre ambas as condições. O sedentarismo e a atividade estressante podem, por exemplo, contribuir para a co-ocorrência de ambas as doenças. Não há evidência direta que apóie esta hipótese (Nieri e Bigal, 2007).

4. Também há a possibilidade de fatores de risco genéticos compartilhados. Migrânea e obesidade podem ter base genética em comum. Fatores de risco genéticos compartilhados podem explicar várias co-morbidades da migrânea (Ottman e Lipton, 1996; Merikangas *et al*, 1993), e algumas das correlações entre migrânea e obesidade podem ser explicadas por este modelo. Algumas substâncias neuroquímicas, incluindo as orexinas, são responsáveis pela modulação de processos metabólicos e

nociceptivos. Fatores de risco genéticos que levam à alteração da modulação nas vias da orexina poderiam levar à dor refratária e também à obesidade (Nieri e Bigal, 2007).

5. Alguns possíveis mecanismos que justifiquem a associação entre migrânea e obesidade são mediadores inflamatórios e vasculares e substâncias e vias importantes na regulação da ingestão de alimentos e controle de peso.

A migrânea como um estado pró-inflamatório e pró-trombótico: A dor migranosa pode ter origem no extravasamento neurogênico de plasma, e conseqüente inflamação vascular meníngea (Moskowitz e Cutrer, 1993). Modificações estruturais na dura-máter, que se seguem à estimulação do gânglio trigeminal, foram demonstradas em animais, especificamente a degranulação de mastócitos e alterações nas vênulas pós-capilares, incluindo agregação plaquetária (Dimitriadou *et al*, 1992). A estimulação elétrica do gânglio trigeminal leva a um aumento do fluxo sangüíneo extracerebral e liberação local de peptídeo relacionado ao gene da calcitonina (CGRP) e de substância P (Goadsby e Edvinsson, 1993). A liberação de substância P é pró-inflamatória (Grant *et al*, 2005). A estimulação do gânglio trigeminal também causa liberação de um potente peptídeo vasodilatador, o peptídeo intestinal vasoativo (VIP), através de uma ativação reflexa parassimpática craniana (Goadsby e Macdonald, 1985).

Outros agentes inflamatórios também estão alterados nos migranosos, incluindo diversas citocinas, e alguns desses marcadores são normalizados após sumatriptano (Munno *et al*, 2001; Sarchielli *et al*, 2006). Aumentos transitórios da molécula de adesão intercelular-1 (ICAM-1), interleucina-6 (IL-6) e fator de necrose tumoral- α (TNF- α) podem ser induzidos por neuropeptídeos de terminais sensitivos liberados pelas terminações trigeminais ativadas, o que ocorre durante crises de migrânea (Munno *et al*, 2001, Sarchielli *et al*, 2006).

Migrânea, especialmente a migrânea com aura, também é fator de risco para doenças vasculares, incluindo acidentes vasculares cerebrais e doenças coronarianas, conforme demonstrado por Kurth e Kruit, entre outros (Kruit *et al*, 2004; Kurth *et al*, 2006). Foi demonstrado que a depressão cortical alastrante altera a permeabilidade da barreira hematoencefálica, por ativação de metaloproteinases de matriz (MMPs), especialmente a MMP-9 (Gursoy-Ozdemir *et al*, 2004). A MMP-9 regula o transporte de substâncias pela barreira hemato-encefálica. A depressão cortical alastrante induz a

uma *up regulation* da MMP-9, a qual, por sua vez, interfere com a barreira hematoencefálica e promove extravasamento de proteínas séricas. Essa ruptura da barreira pode contribuir para as alterações na permeabilidade cerebral durante a crise de migrânea, assim como para a morte neuronal e aumento do volume do infarto em cérebro já comprometido (Gursoy-Ozdemir *et al*, 2004).

Estudos também investigam a presença de alterações genéticas no sistema da proteína C em indivíduos com migrânea, em comparação com controles. Em um estudo, migranosos tiveram frequência aumentada de resistência à proteína C ativada devido à mutação Arg506Gln do fator V e deficiência da proteína S (D'Ámico *et al*, 1998; Welch *et al*, 2006).

A obesidade como estado pró-inflamatório e pró-trombótico: Obesidade é reconhecida como um estado pró-inflamatório e pró-trombótico (Alessi *et al*, 2003). Adipócitos secretam uma variedade de citocinas, incluindo IL-6 e TNF- α , que promovem inflamação. Marcadores de inflamação, incluindo contagem de leucócitos, TNF- α , IL-6, e proteína-C reativa, também estão aumentados na obesidade (Lee e Pratey, 2005). Ainda, obesidade está associada com um aumento dos macrófagos do tecido adiposo, que também participam do processo inflamatório através de elaboração de citocinas (Alessi *et al*, 2003). Isto pode ser particularmente importante na migrânea, que é associada com inflamação neurovascular (Goadsby, 2005, Welch, 2003) e provê uma base que ajuda a explicar a relação entre obesidade e migrânea transformada, resultado da progressão da migrânea.

Níveis plasmáticos do peptídeo relacionado ao gene da calcitonina (CGRP) também estão elevados em obesos, particularmente em mulheres, e a ingestão de gordura pode estar associada com aumento da secreção de CGRP (Zelissen *et al*, 1991). Após a perda de peso, os níveis de CGRP não alteram. Talvez os níveis séricos aumentados de CGRP possam constituir um fenômeno primário em mulheres obesas e a ingestão de gordura possa estar associada a um aumento de sua secreção (Zelissen *et al*, 1991). Isso pode ser importante na migrânea, onde se sabe que o CGRP é um importante mediador pós-sináptico da inflamação trigemino-vascular (Storer *et al*, 2004), e inibidores experimentais de CGRP parecem ser efetivos no tratamento agudo da migrânea (Petersen *et al*, 2005).

Amilina e adrenomodulina são dois peptídeos que têm em comum entre 25% e 50% de seqüências homólogas ao CGRP (van Russum *et al*, 1997, Reda *et al*, 2002). Os níveis de amilina encontram-se elevados em indivíduos obesos, provavelmente levando à retro-alimentação negativa dos receptores de amilina, os quais, por sua vez, reduziriam o impacto da secreção de amilina pós-prandial na saciedade e esvaziamento gástrico (Gebre-Medhin *et al*, 1998).

A amilina é um peptídeo vasoativo potente e de longa duração. Há evidências de uma série de mecanismos autócrinos, parácrinos e endócrinos de ação da amilina, incluindo mecanismos vasodilatadores, antiapoptóticos, angiogênicos, antifibróticos, natriuréticos, diuréticos e inotrópico positivo (Yanagawa e Nagaya, 2007). O tecido adiposo, especialmente adipócitos maduros, é fonte importante de amilina, e a amilina deve ter participação na fisiopatologia da obesidade (Yanagawa e Nagaya, 2007).

Assim como o CGRP, a adrenomodulina é um poderoso vasodilatador arterial em humanos. A vasodilatação induzida pela adrenomodulina é mediada através de um receptor CGRP1, indicando a presença de receptores funcionais da adrenomodulina nos astrócitos humanos (Chu *et al*, 2001). Esse fato também pode ser de importância na fisiopatologia da migrânea.

Orexinas modulam o controle do apetite, metabolismo e dor, e disfunção das suas vias parece predispor a obesidade e a dor crônica. Dados recentes sugerem que os neuropeptídeos hipotalâmicos orexina A e orexina B têm um papel na nocicepção e estimulam a liberação pré-juncional de CGRP dos neurônios trigeminais (Holland *et al*, 2005; Bartsch *et al*, 2004). Isto também demonstra que a orexina A é importante na regulação do metabolismo energético em humanos, e que na obesidade a atividade destes peptídeos é deturpada (Baranowska *et al*, 2005). Pode ser especulado que a desmodulação nas vias da orexina pode estar associada com um aumento na susceptibilidade à inflamação neurogênica e, conseqüentemente, crises migranasas.

Os adipócitos também atuam como células endócrinas, secretando substâncias chamadas adipocitocinas. Algumas das adipocitocinas têm propriedades hormonais, incluindo a adiponectina, a resistina e a leptina. Tais adipocitocinas são exclusivamente produzidas nas células adiposas e na placenta (Matsuzawa, 2006). A mais bem estudada das adipocitocinas é a adiponectina, substância com efeitos endócrinos no

fígado, musculatura e no sistema vascular. A adiponectina modula uma série de processos metabólicos, importantes no controle da glicemia, assim como catabolismo de ácidos graxos. Os níveis do hormônio são inversamente correlacionados ao IMC (Ronti *et al*, 2006). As concentrações plasmáticas são maiores no sexo feminino (Ronti *et al*, 2006). Uma redução de peso aumenta significativamente seus níveis circulantes. Em níveis normais, as ações antiinflamatórias da adiponectina incluem inibição da IL-6 e formação de IL-8 induzida por TNF, assim como indução de citocinas antiinflamatórias, IL-10 e IL-1. Os níveis de adiponectina são inversamente correlacionados com os níveis de proteína-C reativa, TNF- α e IL-6. Em baixos níveis (como na obesidade), a adiponectina induz a um estado pró-inflamatório (Moskowitz e Macfarlane, 1993; Ronti *et al*, 2006).

A adiponectina é uma adipocitocina que tem um papel na homeostase energética, tem papel protetor contra o desenvolvimento da resistência insulínica e aterosclerose e exibe propriedades antiinflamatórias (Touys, 2005; Trujillo e Scherer, 2005; Kadowaki e Yamauchi, 2005). É especulado que um nível sustentado de adiponectina é um componente potencialmente protetor na cascata inflamatória que resulta em migrânea ou outros tipos de cefaléia já que a sensibilidade à insulina é alterada na migrânea, já que a resistência insulínica é ligada à obesidade e já que obesidade é um fator de risco para transformação da migrânea em episódica para crônica, a adiponectina poderia manifestar um efeito preventivo na patologia da progressão da migrânea (Petelin *et al*, 2007).

Além dos efeitos nas funções metabólicas centrais, a leptina, resistina e adiponectina têm efeitos marcantes em uma série de outros processos fisiológicos, incluindo a inflamação (Bastard *et al*, 2006). Foi demonstrado que a leptina e a adiponectina ativam a liberação de citocinas pró-inflamatórias e o metabolismo fosfolipídico no tecido adiposo, e que agentes antiinflamatórios podem agir contra essa inflamação induzida (Lappas *et al*, 2005).

A maioria dos dados apóia que níveis persistentemente elevados de adiponectina sejam protetores, e que níveis baixos seguidos de aumento significativo nos níveis séricos da adiponectina podem se correlacionar com o desenvolvimento da cefaléia (Petelin *et al*, 2007).

Pode ser especulado que a influência da obesidade na migrânea está ligada por uma perspectiva bioquímica através da adiponectina. É possível que, já que a obesidade está associada com menores níveis de adiponectina, pacientes obesos tenham maior susceptibilidade a estímulos que podem resultar em maiores alterações nos níveis de adiponectina, o que pode causar cefaléia (Petelin *et al*, 2007).

A obesidade pode ser considerada como um distúrbio do balanço energético. Como o sistema nervoso autônomo tem participação na regulação de ambas estas variáveis, ele tem se tornado alvo de investigação na área de patogênese da obesidade (Carnethon *et al*, 2003).

Um estudo prospectivo em oito mil pacientes obesos e não obesos revelou elevado risco relativo de desenvolvimento de diabetes tipo 2 se estiver presente disfunção autonômica (Liatis *et al*, 2004).

Sugere-se que um desequilíbrio autonômico se desenvolva em obesos, com aumento da atividade parassimpática no compartimento visceral e aumento do tônus simpático no compartimento torácico e músculos. Por fim, também é possível que o aumento do tônus simpático, que ocorre durante períodos de jejum nos indivíduos obesos, possa estar associado à elevada morbidade cardiovascular e mortalidade. E, ao menos parcialmente, essa desregulação é feita pela leptina, molécula pró-inflamatória (Nieri e Bigal, 2007).

Disfunção autonômica também tem sido sugerida na migrânea (Peroutka, 2004). É possível que a obesidade leve a uma ativação do sistema nervoso simpático (um “estado hipersimpático”), assim como a modificações na responsividade serotoninérgica central (redução do tônus serotoninérgico central), o que, por sua vez, aumentaria a probabilidade de transformação da migrânea.

Concluindo, Nieri e Bigal (2007) propuseram que a causalidade unidirecional, assim como mecanismos biológicos em comum, são importantes fatores na associação entre cefaléia e obesidade. A obesidade aumenta os níveis de diversos marcadores que participam da fisiopatologia da migrânea, incluindo as interleucinas e o CGRP. Tais mediadores podem elevar a frequência, intensidade e duração da migrânea *per se*. O aumento da frequência da migrânea está associado à sensibilização central, a qual contribuiria para perpetuar o processo. Algumas das adiponectinas estão reduzidas na

obesidade, e em baixos níveis são nociceptivas (Petelin *et al*, 2007). Elas também aumentam os níveis de muitos dos marcadores inflamatórios da obesidade. Finalmente, uma predisposição biológica em comum deve ter importância significativa. As orexinas são importantes na modulação das vias metabólicas e de dor. A disfunção nas vias da orexina parece ser fator de risco para ambas as condições.

Associação entre cefaléia e doenças cardiovasculares

Migrânea, assim como obesidade, é co-mórbida com vários distúrbios cardiovasculares e se apresenta como um fator de risco para acidente vascular cerebral, especialmente em mulheres com migrânea com aura (Kurth *et al*, 2005a; Kurth *et al*, 2005b).

Migrânea é uma doença neurovascular muito comum (Goadsby, 2002a). Um terço dos migranosos apresentam sintomas neurológicos de aura antes do início da cefaléia (migrânea com aura), usualmente consistindo de distúrbios visuais transitórios, mas também podem ser sensitivos, afásicos ou motores (Ferrari, 1998). Nas últimas décadas, muitas publicações têm ligado a migrânea, especificamente a migrânea com aura, ao AVC isquêmico (Henrich e Horwitz, 1989; Tzourio *et al*, 1993; Carolei *et al*, 1996; Tzourio *et al*, 1995; Chang *et al*, 1999; Donaghy *et al*, 2002; MacClellan *et al*, 2007; Stang *et al*, 2005; Buring *et al*, 1995; Kurth *et al*, 2005b; Merikangas *et al*, 1997). Indivíduos migranosos têm um risco aumentado de AVC isquêmico de início precoce, particularmente as mulheres jovens (Chang *et al*, 1999; Tzourio *et al*, 1993; Schwaag *et al*, 2003), e ainda mais se estas fumavam ou usavam anticoncepcionais orais (Chang *et al*, 1999).

Uma coorte prospectiva usando dados do *Women's Health Study* (Kurth *et al*, 2005b), que incluiu mais de 39.000 mulheres aparentemente saudáveis de 45 anos ou mais que foram seguidas por uma média de nove anos. Este estudo achou um aumento de 1,7 vezes no risco de AVC isquêmico (RR, 1,71; 95% CI, 1,11-2,66) para mulheres que relataram migrânea com aura quando comparadas com mulheres sem migrânea. O risco foi maior naquelas entre 45-55 anos (RR 2,25; 95% CI, 1,30-3,91) e não foi visto

em mulheres com idade mais avançada. Migrânea sem aura não foi associada com risco aumentado de AVC isquêmico (RR 1,01; 95% CI, 0,63-1,62) (Kurth *et al*, 2005b).

Outro estudo prospectivo utilizou dados do *Atherosclerosis Risk in Communities* (Stang *et al*, 2005) e incluiu mais de 12000 homens e mulheres acima de 55 anos. Comparados com participantes sem migrânea ou outra cefaléia, migranosos tiveram um risco 1,8 vezes maior de AVC isquêmico (RR 1,84; 95% CI, 0,89-3,82) porém, não atingiu significância estatística.

O *Stroke Prevention in Young Women Study* (MacClellan *et al*, 20075) comparou 386 mulheres com idade entre 15 e 49 anos com o primeiro AVC isquêmico com 614 mulheres de mesma idade e etnia como controles. Comparadas com mulheres sem cefaléia, aquelas que relataram provável migrânea com sintomas visuais tiveram um risco 1,5 vezes maior de AVC isquêmico (OR, 1,5; 95% CI, 1,1-2,0), que atenuou discretamente após controle de fatores de risco. Esse risco aumentou para mulheres que relataram uma frequência de provável migrânea de, pelo menos, 12 por ano (OR 2,3; 95% CI, 1,5-3,5) e para aquelas que começaram a ter migrânea durante o ano anterior (OR 6,7; 95% CI, 2,3-19,2). Mulheres com provável migrânea sem sintomas visuais não estiveram em risco aumentado para AVC isquêmico.

Por que migrânea com aura aumentaria o risco de AVC isquêmico de início precoce ainda não se sabe até o momento (Scher *et al*, 2005). Mecanismos possíveis incluem hiperhomocisteinemia, forâmen oval patente, prolapso da valva mitral, vasoespasma, fatores pró-trombóticos e disfunção endotelial (Tzourio *et al*, 2000).

É possível que migrânea com aura também possa aumentar o risco para doença arterial coronariana, mas esta questão ainda não foi definitivamente respondida (Kurth, 2007a).

Alguns estudos têm sugerido um link entre migrânea e doença cardíaca coronariana (Garcia-Albea e Abarca, 1993; Hall *et al*, 2004; Scher *et al*, 2005; Mitchell *et al*, 1998; Sternfeld *et al*, 1995). Em um estudo de caso-controle espanhol de 40 pacientes com IAM e controles, pacientes com infarto do miocárdio tinham prevalência mais alta de migrânea (25% versus 18,5%) (Garcia-Albea e Abarca, 1993). Dois grandes estudos acharam associações entre migrânea e doença cardiovascular (Mitchell *et al*, 1998; Scher *et al*, 2005). O primeiro, de 3654 homens e mulheres da

Austrália com idade de 49 anos ou mais, que mostrou um risco de aproximadamente duas vezes de infarto do miocárdio, AVC e angina entre migranosos (Mitchell *et al*, 1998).

No segundo estudo, Scher e colaboradores (Scher *et al*, 2005) compararam a prevalência de fatores de risco clássicos para doença cardiovascular em migranosos (com e sem aura) com a de não-migranosos.

Foram selecionados aleatoriamente adultos entre 20 a 65 anos e foi mandado pelo correio questionário sobre aspectos sócio-demográficos, história médica e cefaléia. Pacientes com cefaléia mais grave ou aura completavam o questionário no centro de saúde. O diagnóstico final foi feito por dois cefaliatras de acordo com os critérios da *International Headache Society* para migrânea com ou sem aura (*International Headache Society*, 1988).

Foram identificados 620 pacientes com migrânea e 5135 controles sem migrânea. A idade média dos participantes em estudo foi de 42 anos e 53% eram mulheres. Pacientes com migrânea com aura tinham colesterol total maior, HDL menor, maior relação colesterol total:HDL, e maior pressão arterial diastólica do que controles. Não houve diferença entre IMC ou razão cintura-quadril entre casos e controles. Mulheres com migrânea com aura tinham maior probabilidade de ter colesterol alto comparando com controles femininos (Scher *et al*, 2005).

Aqueles com migrânea com aura com 45 anos ou menos estavam em risco aumentado para apresentar história de doença arterial coronariana (DAC) ou AVC [OR = 3,96 (1,1 a 14,3)] comparados com controles. A associação entre migrânea com aura e AVC foi similar, mas não atingiu significância estatística (OR=3,86 [0,8-18,5], P=0,09). Não foi visto aumento de risco (para DAC ou AVC) após a idade de 45 anos para aqueles com migrânea com ou sem aura, comparados com controles (Scher *et al*, 2005).

Aproximadamente um terço dos participantes tinham um risco de 10 anos na escala de Framingham menor que 1%. As chances de cada nível elevado no risco de Framingham eram, aproximadamente, duas vezes maiores no grupo de migrânea com aura do que no grupo controle sem migrânea. A elevação do risco era mais forte para mulheres do que para homens com migrânea com aura.

Foi demonstrado, então, que adultos migranosos, particularmente aqueles com aura, têm um perfil para doença cardiovascular de maior risco do que adultos sem migrânea. No geral, aqueles com migrânea com aura tinham duas vezes ou mais chance de ter um risco na escala de Framingham clinicamente relevante em comparação ao grupo não-migranoso (Scher *et al*, 2005).

Recentemente, duas grandes coortes prospectivas acharam associações entre migrânea e doença isquêmica cardíaca. Dados do *Women's Health Study* indicaram uma associação entre migrânea e doença cardiovascular isquêmica, incluindo doença arterial coronariana, após uma média de 10 anos de seguimento (Kurth *et al*, 2006), que não foi aparente com seguimento mais curto (Cook *et al*, 2002). Nesse estudo prospectivo (Kurth *et al*, 2006) de 27.840 mulheres aparentemente saudáveis, migrânea foi associada com aumento de risco significativo para doença cardiovascular isquêmica (infarto do miocárdio não-fatal, AVC isquêmico não-fatal, morte por doença cardíaca isquêmica), infarto do miocárdio, revascularizações coronarianas, angina e morte cardiovascular, quando comparadas com mulheres sem história de migrânea. Mais especificamente, os resultados do *Women's Health Study* indicam que o risco aumentado para qualquer evento vascular isquêmico só é aparente para mulheres com migrânea com aura. Mulheres que relataram migrânea sem aura não tiveram qualquer aumento no risco para eventos vasculares isquêmicos.

Em relação aos homens, dados recentes do *Physicians' Health Study* indicam uma associação entre migrânea e doença cardiovascular, com um aumento de risco de IM de 42% (Kurth *et al*, 2007b). Nesse estudo, 20.084 médicos do sexo masculino, aparentemente saudáveis, foram seguidos por uma média de 15,7 anos, período em que um total de 1449 eventos cardiovasculares ocorreu. Comparados com não-migranosos, homens que relataram migrânea tiveram um risco relativo (RR) de 1,24 (95% CI, 1,06-1,46; P=0,008) para doença cardiovascular, 1,12 (0,84-1,50; P=0,45) para AVC isquêmico, 1,42 (1,15-1,77; P<0,001) para infarto do miocárdio, 1,05 (0,89-1,24; P=0,54) para revascularização coronariana, 1,15 (0,99-1,33; P=0,068) para angina e 1,07 (0,80-1,43; P=0,65) para morte cardiovascular isquêmica. Em relação ao AVC, houve uma modificação importante com a idade, indicando que homens com menos de

55 anos tinham um aumento de risco para AVC (RR 1,74; 95% CI, 1,10-3,08), que não foi aparente com a idade mais avançada.

Os mecanismos precisos pelos quais a migrânea pode levar a eventos vasculares isquêmicos são atualmente desconhecidos e provavelmente complexos (Kurth, 2007). Várias hipóteses podem ser feitas: (i) migrânea pode diretamente causar um evento isquêmico (por exemplo, infarto migranoso); (ii) a fisiopatologia da migrânea pode afetar a função endotelial e por si só, ou em combinação com patologias vasculares locais existentes, aumentar o risco de AVC fora de um ataque migranoso; (iii) migrânea está associada com uma maior prevalência de fatores de risco para eventos isquêmicos vasculares; (iv) a ligação pode ser causada por drogas específicas para migrânea; e (v) migrânea e eventos vasculares podem ser ligados por um componente genético.

Um infarto migranoso é um evento raro, com critérios restritos da *International Headache Society* em 1988 e 2004. A definição inclui um ou mais sintomas de aura associados com lesões cerebrais isquêmicas em um território apropriado demonstrado por neuroimagem. A lesão cerebral isquêmica deve ocorrer em conjunção com uma crise migranosa em paciente com migrânea com aura. Outras causas de isquemia têm que ser excluídas (*International Headache Society*, 2004). A maioria dos AVC isquêmicos entre pacientes migranosos ocorre entre crises e não durante ou logo após uma crise com aura (Tzourio *et al*, 1993; Tzourio *et al*, 1995), então um infarto migranoso é improvável explicar a associação migrânea - AVC.

Há evidência crescente que migrânea afeta o sistema vascular, não só intracerebral, mas também periférico (Vanmolkot *et al*, 2007; Tietjen, 2007; Rose *et al*, 2007). Por exemplo, em um estudo cross-seccional de 50 pacientes com migrânea e um número igual de controles pareados sem migrânea, o diâmetro da artéria braquial e a complacência das artérias braquial e femoral estavam diminuídas em pacientes com migrânea (Vanmolkot *et al*, 2007). Resultados recentes do *Atherosclerosis Risk in Communities Study* indicam que pessoas de meia-idade com migrânea e outras cefaléias têm maior probabilidade de ter sinais de retinopatia (Rose *et al*, 2007). Neste ponto, no entanto, ainda não está claro se a disfunção endotelial é causa ou conseqüência da migrânea, ou se eles coexistem por outras razões.

Contudo, na maioria dos estudos que avaliaram a associação migrânea – evento isquêmico vascular, os riscos relativos estimados não eram atenuados após controle de fatores de risco cardiovasculares tradicionais (Tzourio *et al*, 1995; Kurth *et al*, 2005b; Stang *et al*, 2005; Merikangas *et al*, 2007; Kurth *et al*, 2006; Kurth *et al*, 2007b). Ainda, vários estudos indicam que a associação migrânea – AVC foi particularmente presente na ausência de fatores de risco cardiovasculares tradicionais (Henrich e Horwitz, 1989; MacClellan *et al*, 2007; Kurth *et al*, 2005b). Outros fatores de risco para AVC isquêmico, como hipertensão e diabetes, adquirem maior importância com a idade ou interagem com o mecanismo pelo qual a migrânea pode levar ao AVC. Isto poderia resultar em uma menor influência relativa da migrânea como fator de risco para AVC isquêmico no idoso. Ainda, esses dados podem sugerir que migrânea pode aumentar o risco de AVC isquêmico apenas entre aqueles com vasculatura intacta (Kurth, 2007a).

Tem sido questionado sobre a segurança cardiovascular do uso de medicações para migrânea, especialmente os antidepressivos tricíclicos, devido à sua habilidade vasoconstrictora e à ocorrência de sensações que incluem dor e aperto torácicos após seu uso (Kruit *et al*, 2004). No entanto, revisões recentes da segurança clínica e farmacológica dos antidepressivos tricíclicos não apóiam a associação direta dessas drogas com eventos vasculares isquêmicos (Hall *et al*, 2004; Dodick *et al*, 2004).

Em resumo, há boa evidência epidemiológica que migrânea com aura está associada com aumento de risco de AVC isquêmico, que parece ser mais forte entre os mais jovens, mas pode persistir nos idosos. Há evidência recente que migrânea, e ainda, migrânea com aura, estejam associadas com aumento do risco para qualquer evento vascular isquêmico, incluindo doença arterial coronariana. Isto pode levar à hipótese que migrânea com aura está associada a distúrbio vascular sistêmico. No entanto, o mecanismo preciso pelo qual a migrânea com aura pode levar a eventos vasculares isquêmicos é atualmente desconhecido e provavelmente complexo. Por dados prospectivos, não há evidência de que migrânea sem aura esteja associada com maior risco de qualquer evento isquêmico vascular. Até que haja evidência revelando a associação entre migrânea e eventos vasculares isquêmicos, deve ser feita uma triagem para fatores de risco cardiovasculares tradicionais e tentar modificá-los (Kurth, 2007a).

Intervenção

Apesar de migrânea ser progressiva em alguns indivíduos, ela não progride na maioria (Bigal *et al*, 2006d; Fanciullacci e De Cesaris, 2005). Migrânea é entendida como um distúrbio crônico com manifestações episódicas, progressiva em alguns indivíduos. Identificar fatores de risco para sua progressão é uma prioridade importante para a saúde pública. Se fatores de risco podem ser identificados, teremos fundamento para intervenção preventiva mais agressiva (Bigal *et al*, 2006d; Fanciullacci e De Cesaris, 2005). Fatores de risco modificáveis são alvos potenciais para intervenções com o objetivo de modificar a história natural da migrânea, prevenindo a cronificação. Não há evidências, porém, para apoiar o conceito de que interferir nos fatores de risco realmente evite a progressão da doença (Bigal *et al*, 2006d). Estratégias de tratamento incluem modificação de fatores de risco, e possivelmente o uso de medicações preventivas o mais cedo possível no curso da migrânea episódica. Os benefícios de estratégias preventivas ainda necessitam de estudos (Fanciullacci e De Cesaris, 2005). Pesquisas neste campo ainda são muito limitadas e as hipóteses, especulativas (Bigal *et al*, 2006a).

Apesar de evidências sugerirem que obesidade é um fator de risco modificável para a progressão da migrânea como discutido, ainda não é conhecido se a perda de peso está relacionada com a redução da frequência de cefaléia (Nicholson e bigal, 2008; Horev *et al*, 2005). Estudos prospectivos devem investigar se a redução do peso está associada com uma melhora na migrânea (Bigal *et al*, 2006b; Keith *et al*, 2008).

A terapia para perda de peso envolve uma combinação de educação nutricional, intervenção dietética e exercícios físicos como primeira linha de intervenção (Katzel *et al*, 1995). Evidências sugerem que o melhor prognóstico no manejo do peso ocorre quando os pacientes estão em contato regular com profissionais que promovem perda e manutenção do peso (Wadden *et al*, 2001). A maioria dos especialistas encoraja a intervenção farmacológica só como segunda linha de tratamento, e sempre acompanhada de mudanças no estilo de vida (National Institute of Health, 1996; Pate *et al*, 1995). O orlistat e a sibutramina, aprovados para perda de peso pelo *Food and Drug Administration* (FDA), podem produzir perda de peso modesta (Wadden *et al*, 2005).

Contudo, é importante notar que estas medicações, assim como outras utilizadas para redução de peso (estimulantes do sistema nervoso central), frequentemente têm cefaléia como efeito adverso (Wilfley *et al*, 2008; Garcia-Morales *et al*, 2006; Kaya *et al*, 2004). Assim é vital considerar se o uso dessas medicações é apropriado para pacientes com migrânea, dado ao potencial de cefaléias mais freqüentes.

Similarmente, em pacientes com migrânea utilizando farmacoterapia preventiva para migrânea, é importante notar os efeitos da medicação no peso corporal, já que as medicações mais frequentemente usadas têm efeito sobre o peso. Entre as medicações aprovadas pelo FDA para migrânea, só o topiramato mostrou promover perda de peso (Silberstein, 2005). Revisão de medicações profiláticas para migrânea sugere que a maioria destas promove ganho de peso como, por exemplo, a amitriptilina e o ácido valpróico, e algumas são neutras, como o verapamil e a lamotrigina (Young e Rozen, 2005). É importante, então, notar alterações de peso nestes pacientes, especialmente nos com sobrepeso ou obesidade. Recentemente, no estudo brasileiro de Medeiros e colaboradores (Medeiros *et al*, 2007), foi demonstrado que a sinvastatina é efetiva no tratamento preventivo da migrânea. A sinvastatina é, aparentemente, neutra em relação ao peso corporal, ou pode até causar perda de peso, e reduz o colesterol total e o LDL-colesterol (Antonicelli *et al*, 1990; Becker *et al*, 2008), que podem estar aumentados na migrânea (Monastero *et al*, 2008; Maciejek *et al*, 1984, Scher *et al*, 2005).

A alta prevalência de cefaléia em obesos, previamente não reconhecida, implica em mudanças importantes no manejo da obesidade (Peres *et al*, 2005). A qualidade de vida dos obesos com cefaléias primárias incapacitantes pode ser afetada substancialmente, então as cefaléias devem ser adequadamente diagnosticadas e tratadas (Peres *et al*, 2005).

Apesar de evidência limitada sugerir que obesidade é um fator de risco para progressão da migrânea, e que uma maior proporção de indivíduos com cefaléias freqüentes é obesa em comparação àqueles com cefaléias episódicas (Scher *et al*, 2003; Scher *et al*, 2002), pouco se sabe sobre a influência do peso de base na gravidade e incapacidade da síndrome de cefaléia, assim como sobre a resposta ao tratamento preventivo (Bigal *et al*, 2006a; Nicholson e Bigal, 2008).

Um estudo (Bigal *et al*, 2006a) acessou prospectivamente a influência do IMC de base na resposta ao tratamento preventivo da cefaléia. Foram avaliados pacientes entre 18 e 65 anos, com cefaléia episódica ou crônica, que procuraram tratamento médico em uma clínica de cefaléia durante os anos de 2003-2004. Após um mês de acesso a informações de base, participantes receberam uma das varias medicações preventivas. Pacientes em que foram prescritas medicações para que causem perda de peso não foram incluídos no estudo. A amostra consistiu de 176 participantes, dos quais 139 (78,9%) eram mulheres (idade média de 44,4 anos), e 37 (21,1%) eram homens (idade média de 36,2 anos). Quase metade (48,8%) dos participantes tinha migrânea, enquanto 51,2% tinham migrânea transformada. Não houve diferença estatística entre as proporções de homens e mulheres obesos ou com sobrepeso. Um total de 54,7% das mulheres e 62,2% dos homens era obeso ou tinha sobrepeso na primeira visita.

Não houve diferenças significativas em relação à freqüência de cefaléias entre os três grupos de peso, comparando com o número de dias com cefaléia por mês na linha de base (normal=19,3; sobrepeso = 22,2; e obesos=21,2) ou no seguimento (14 vs. 14,5 vs. 16,2) (Bigal *et al*, 2006a). Nos três grupos, o tratamento preventivo foi associado com redução na freqüência de cefaléia. A redução média na freqüência após tratamento não foi significativamente diferente nos grupos. No modelo de regressão logística, IMC não teve relação com as alterações na incapacidade, freqüência de cefaléia ou no número de dias com cefaléia grave por mês, após ajuste de co-variáveis (Bigal *et al*, 2006a).

Os achados indicaram que o IMC basal foi preditivo só no número de dias de cefaléia grave, com aqueles que tinham sobrepeso ou obesidade mostrando maior redução. No entanto, quando usado regressão logística como modelo e ajustado para co-variáveis, o IMC não influenciou mudanças na incapacidade, na freqüência da cefaléia, ou no número de dias de cefaléia por mês. Assim, neste estudo, obesidade na linha de base não foi preditivo de refratariedade ao tratamento preventivo. Contudo, pesquisas futuras são necessárias não só para acessar se a resposta individual ao tratamento (incapacidade e dias de cefaléia) é moderada pelo IMC de base, mas também pela mudança no IMC com o tempo (Bigal *et al*, 2006a).

Apesar de evidências sugerirem que obesidade é um fator de risco modificável para a progressão, não se sabe se a perda de peso está relacionada com a diminuição da frequência de cefaléia (Bigal *et al*, 2006d). Baseados nos dados, migranosos devem ser motivados a manter o peso (se normal) ou diminuí-lo (se sobrepeso ou obeso). Já que obesidade e a frequência de cefaléia estão relacionadas, o uso de medicações preventivas para migrânea que são neutras em relação ao peso (verapamil, sinvastatina) ou associadas à perda de peso (topiramato) naqueles com sobrepeso ou obesidade podem ser recomendados, além do controle das dislipidemias.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS*

Abu-Arafeh I, Russel G. Prevalence of headache and migraine in school children. *BMJ* 1994; 309: 765-769.

Afra J, Mascia A, Gerard P, Maertens de Noordhout A, Schoenen J. Interictal cortical excitability in migraine: a study using transcranial magnetic stimulation of motor and visual cortices. *Ann Neurol* 1998; 44:209-215.

Alessi MC, Lijnen HR, Bastelica D, Juha-Vague I. Adipose tissue and atherothrombosis. *Pathophysiol Haemost Thromb* 2003;33:290-7.

Antonicevici R, Onorato G, Pagelli P, Pierazzoli L, Paciaroni E. Simvastatin in the treatment of hypercholesterolemia in elderly patients. *Clin Ther* 1990; 12(2): 165-171.

Aromaa M, Sillapää M, Rautava P, Helenius H. Childhood headache at school entry. A controlled clinical study. *Neurology* 1998; 50: 1729-1736.

Arruda MA. Cefaléia crônica na infância: estudo retrospectivo em um ambulatório terciário. Tese de doutorado apresentada à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (USP), 1999.

Arruda MA, Guidetti V. Cefaléias na infância e adolescência. 1ed. Ribeirão Preto, SP: Instituto Glia, 2007.

Baranowska B, Wolinska-Witort E, Martynska M, Chmielowska M, Baranowska-Bik A. Plasma orexin A, orexin B, leptin, neuropeptide Y (NPY) and insulin in obese woman. *Neuro Endocrinol Lett*. 2005; 26(4): 293-296.

Bahra A, Matharu MS, Buchel C, Frackowiak RS, Goasdby PJ. Brainstem activation specific to migraine headache. *Lancet* 2001; 357: 1016-1017.

* as referências estão citadas no texto de acordo com o sistema Harvard, e listadas pela norma de Vancouver, similar à revista *Cephalalgia*

Barea LM, Tannhauser M, Rotta MT .An epidemiologic study of headache among children and adolescents of southern Brazil. *Cephalalgia* 1996; 16 (8): 545–549.

Barlow SE, Dietz WH. Management of child and adolescent obesity: summary and recommendations based on reports from pediatricians, pediatric nurse practitioners and registered dietitians. *Pediatrics* 2006; 110: 236-238.

Barofsky I, Fontaine KR, Cheskin LJ. Pain in the obese: impact on health-related quality-of-life. *Ann Behav Med* 1997;19: 408-410.

Bartsch T, Levy MJ, Knight YE, Goadsby PJ. Differential modulation of nociceptive dural input to (hypocretin) orexin A and B receptor activation in the posterior hypothalamic area. *Pain* 2004; 109: 367-378.

Bastard JP, Maachi M, Lagathu C, Klim MJ, Caron M, Vidal H, et al. Recent advances in the relationship between obesity, inflammation, and insulin resistance. *Eur Cytokine Netw* 2006; 17: 4-12.

Battistella PA, Fiumana M, Bertossi E, Battista P, Perakis E, Soriani S. Primary headaches in preschool age children: clinical study and follow-up in 163 patients. *Cephalalgia* 2006; 26:162-171.

Becker DJ, Gordon RY, Morris PB, Yoroko J, Gordon YJ, Li M, Igbal N. Simvastatin vs. therapeutic lifestyle changes and supplements: randomized primary prevention trial. *Mayo Clin Proc* 2008; 83(7): 758-764.

Bigal ME, Tepper SJ, Shelftell FD, Rapoport AM, Lipton RB. Chronic daily headache: correlation between the 2004 and the 1988 International Headache Society diagnostic criteria. *Headache* 2004; 44: 684-691.

Bigal ME, Gironda M, Tepper SJ, et al. Headache prevention outcome and body mass index. *Cephalalgia*. 2006a; 26:445-450.

Bigal ME, Lieberman JN, Lipton RB. Obesity and migraine. A population study. *Neurology* 2006b; 66: 545-550.

Bigal ME, Lipton RB. Obesity is a risk factor for transformed migraine but not chronic-tension type headache. *Neurology* 2006c; 67:252-257.

Bigal ME, Lipton RB. Modifiable risk factors for migraine progression. *Headache* 2006d; 46:1334-1343

Bigal ME, Lipton RB, Holland PR, Goadsby PJ. Obesity, migraine and chronic migraine. Possible mechanisms of interaction. *Neurology* 2007a; 68:1851-1861

Bigal ME, Tsang A, Loder E, Serrano D, Reed M, Lipton RB, for the American Migraine Prevalence and Prevention Advisory Group. Body mass index and episodic headaches: a population-based study. *Arch Intern Med* 2007b; 167 (18): 1964-1970.

Bille B. Migraine in school children. A study of the incidence and short-term prognosis, and a clinical, psychological and encephalographic comparison between children with migraine and matched controls. *Acta Paediatr* 1962; 51 (Suppl 136): 1-151.

Breslau N, Lipton RB, Stewart WF, Schultz LR, Welch KMA. Comorbidity and migraine and depression. Investigating potential etiology and prognosis. *Neurology* 2003; 60:1308-1312.

Brown WJ, Mishra G, Kenardy J, Dobson A. Relationships between body mass index and well-being in young Australian women. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2000; 24 (10):1360-8.

Buring JE, Hebert P, Romero J, Kittross A, Cook N, Manson J et al. Migraine and subsequent risk of stroke in the Physicians' Health Study. *Arch Neurol* 1995; 52: 129-134.

Burstein R, Yarnitsky D, Goor-Aryeh I, Ransil BJ, Bajwa ZH. An association between migraine and cutaneous allodynia. *Ann Neurol* 2000; 47: 614-624.

Carnethon MR, Golden SH, Folsom AR, Haskell W, Liao D. Prospective investigation of autonomic nervous system function and the development of type 2 diabetes: the Atherosclerosis Risk in Communities study, 1987-1998. *Circulation* 2003; 107: 2190-2195.

Carolei A, Marini C, De Matteis G. history of migraine and risk of cerebral ischaemia in young adults. The Italian National Research Council Study Group on Stroke in the young. *Lancet* 1996; 347:1503-1506.

Castillo J, Munõz P, Guitera V, Pascual J. Epidemiology of chronic daily headache in general population. *Headache* 1999; 39:190-196.

Chang CL, Donaghy M, Poulter N. Migraine and stroke in young women: case-control study. The World Health Organization Collaborative Study of Cardiovascular Disease and steroid Hormone Contraception. *Br Med J* 1999; 318:13-18.

Chu DQ, Legon S, Smith DM, Costa SK, Cuttita F, Brain SD. The calcitonin gene-related peptide (CGRP) antagonist CGRP (8-37) blocks vasodilatation in inflamed rat skin: involvement of adrenomedullin in addition to CGRP. *Neurosci Lett* 2001; 310: 169-172.

Cook NR, Bensenor IM, Lotufo PA, et al. Migraine and coronary heart disease in women and men. *Headache* 2002; 42: 715-727.

Crespo CJ, Smit E, Troiano RP, Bartlett SJ, Macera CA, Andersen RE. Television watching, energy intake and obesity in US children. Results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2001; 155:360-365.

D'Amico D, Moschiano F, Leone M, Ariano C, Ciusani E, Erba N, et al. Genetic abnormalities of the protein C system: shared risk factors in young adults with migraine with aura and with ischemic stroke? *Cephalalgia* 1998; 18: 618-621.

Diamond S, Silberstein S, Loder E, Reed M, Bigal ME, Lipton RB. Patterns of diagnosis and acute and preventive treatment of migraine in the United States: results from the American Migraine Prevalence and Prevention study. *Headache* 2007; 47(3): 355-363.

Dimitriadou V, Buzzi MG, Theoharides TC, Moskowitz MA. Ultrastructural evidence for neurogenically mediated changes in blood vessels of the rat dura mater and tongue following antidromic trigeminal stimulation. *Neuroscience* 1992; 48:187-203.

Dodick DW, Martin VT, Smith T, Silberstein S. Cardiovascular tolerability and safety of triptans: a review of clinical data. *Headache* 2004; 44: S20-30.

Donaghy M, Chang CL, Poulter N. Duration, frequency, recency and type of migraine and the risk of ischaemic stroke in women of childbearing age. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002; 73:747-50.

Elser JM, Woody RC. Migraine headache in the infant and young child. *Headache* 1990; 30: 366-368.

Fanciullacci M, De Cesaris F. Preventing chronicity of migraine. *J Headache Pain*. 2005; 6: 331-333

Ferrari MD. Migraine. *Lancet* 1998; 351: 1043-1051.

Filozof C, Gonzalez C, Sereday M, et al. Obesity prevalence and trends in Latin-American countries. *Obes Rev* 2001; 2: 99-106.

Finkelstein EA, Fiebelkorn IC, Wang G. National medical spending attributable to overweight and obesity: how much, and who's paying? *Health Affairs* 2003; W3:219-226.

Fontaine KR, Cheskin LJ, Barofsky I. Health-related quality of life in obese persons seeking treatment. *J Fam Pract* 1996; 43: 265-270.

Gallai V, Sarchielli P, Carboni F, Bnedetti P, Mastropaolo C, Puca F. Applicability of the 1988 HIS criteria to headache patients under the age of 18 years attending 21 Italian headache clinics. *Headache* 1995;35: 146-153.

García-Albea E, Abarca M. Migraine and acute myocardial infarction. *Neurologia* 1993; 8: 209-211.

Garcia-Morales LM, Berber A, Macias-Lara CC, Lucio-Ortiz C, Del-Rio-Navarro BE, Dorantes-Alvárez LM. Use of sibutramine in obese Mexican adolescents: a 6-month randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group trial. *Clin Ther* 2006; 28(5):770-782.

Gebre-Medhin S, Mulder H, Zhang Y, Sundler F, Betsholtz C. Reduced nociceptive behavior in islet amyloid polypeptide (amylin) knockout mice. *Brain Res Mol Brain Res* 1998; 63: 180-183.

Goadsby PJ, Macdonald GJ. Extracranial vasodilatation mediated by VIP (Vasoactive Intestinal Polypeptide). *Brain Research* 1985; 329:285-288.

Goadsby PJ, Edvinsson L. The trigeminovascular system and migraine: studies characterizing cerebrovascular and neuropeptide changes seen in humans and cats. *Annals of Neurology* 1993; 33:48-56.

Goadsby PJ. Neurovascular headache and a midbrain vascular malformation: evidence for a role of the brainstem in chronic migraine. *Cephalalgia* 2002a; 22: 107-111.

Goadsby PJ, Lipton RB, Ferrari MD. Migraine – current understanding and treatment. *N Engl J Med* 2002b; 346: 257-270.

Goadsby PJ. Migraine pathophysiology. *Headache* 2005; 45 (Suppl 1): S14-S24.

Gladstein J, Holden EW, Peralta L. Chronic paroxysmal hemicrania in a child. *Headache* 1994; 34:519-520.

Grant AD, Pinter E, Salmon AM, Brain SD. An examination of neurogenic mechanisms involved in mustard oil-induced inflammation in the mouse. *Eur J Pharmacol* 2005; 507:273-280.

Gursoy-Ozdemir Y, Qiu J, Matsouka N, Bolay H, Berman D, Jin H, et al. Cortical spreading depression activates and up regulates MMP-9.

Hagen K, Zwart J-A, Vatten L, Stovner LJ, Bovim G. Prevalence of migraine and non-migrainous headache – head – HUNT, a large population-based study. *Cephalalgia* 2000; 20: 900-906.

Hall GC, Brown MM, Moj, MacRae KD. Triptans in migraine: the risks of stroke, cardiovascular disease, and death in practice. *Neurology* 2004; 62: 563-568.

Headache Classification Committee of the International Headache Society. Classification and diagnostic criteria for headache disorders, cranial neuralgias and facial pain. *Cephalalgia* 1988; 8: 1-96

Headache Classification Committee of the International Headache Society. Classification and diagnostic criteria for headache disorders (second edition). *Cephalalgia* 2004; 24: 1-160.

Henrich JB, Horwitz RI. A controlled study of ischemic stroke risk in migraine patients. *J Clin Epidemiol* 1989; 42:773-80.

Hernandez-Latorre MA, Roig M. Natural history of migraine in childhood. *Cephalalgia* 2000; 20:573-579.

Holland PR, Akerman S, Goadsby PJ. Orexin 1 receptor activation attenuates neurogenic dural vasodilation in an animal model of trigeminovascular nociception. *J Pharmacol Exp Ther.* 2005; 315:1380-1385.

Horev A, Wirguin I, Lantsberg L, Ifergane G. a high incidence of migraine with aura among morbidly obese women. *Headache* 2005; 45:936-938.

Kadowaki T, Yamauchi T. adiponectin and adiponectin receptors. *Endocrine Rev* 2005; 26: 439-451.

Katsarava Z, Schneeweiss S, Kurth T, Kroener U, Fritsche G, Eikermann A, et al. Incidence and predictors for chronicity of headache in patients with episodic migraine. *Neurology* 2004; 62: 788-90

Katzel LI, Bleecker ER, Colman EG, Rogus EM, Sorkin JD, Goldberg AP. Effects of weight loss versus aerobic exercise training on risk factors for coronary disease in

healthy, obese, middle-aged and older man. A randomized controlled trial. *JAMA*. 1995; 274:1915-1921.

Kaya A, Aydin N, Topsever P, Filiz M, Oztürk A, Dagar A, Kiliç E, Ekmekcioglu C. Efficacy of sibutramine, Orlistat and combination therapy on short-term weight management in obese patients. *Biomed Pharmacother* 2004; 58(10): 582-587.

Keith SW, Wang C, Fontaine KR, Cowan CD, Allison DB. BMI and headache among woman: results from 11 epidemiologic datasets. *Obesity* 2008;16:377-383

Kelishadi, R. Childhood overweight, obesity, and the metabolic syndrome in developing countries. *Epidemiol Rev* 2007; 29: 62-76.

Kopelman PG. Obesity as a medical problem. *Nature* 2000; 404:635-643.

Kruit MC, van Buchem MA, Hofman PA, Bakkers JT, Terwindt GM, Ferrari MD, Launer LJ. Migraine as a risk factor for subclinical brain lesions. *JAMA* 2004; 291:427-34.

Kurth T, Gaziano JM, Rexrode KM, et al. Prospective study of body mass index and risk of stroke in apparently healthy women. *Circulation* 2005a; 111:1992-1998.

Kurth T, Slomke MA, Kase CS, Cook NR, Lee IM, Gaziano JM et al. Migraine, headache, and the risk of stroke in women: a prospective study. *Neurology* 2005b; 64: 1020-6.

Kurth T, Gaziano JM, Cook NR, Logroscino G, Diener HC, Buring JE. Migraine and risk of cardiovascular disease in women. *JAMA* 2006; 296:283-291.

Kurth T. Migraine and ischemic vascular events. *Cephalalgia* 2007a; 27: 967-975.

Kurth T, Gaziano JM, Cook N, Bubes V, Logrosceno G, Diener HC, Buring JE. Migraine and risk of cardiovascular disease in men. *Arch Intern Med* 2007b; 167: 795-801.

Lappas M, Permezel M, Rice GE. Leptin and adiponectin stimulate the release of proinflammatory cytokines and prostaglandins from human placenta and maternal adipose tissue via nuclear factor-kappaB, peroxisomal proliferator-activated receptor-gamma and extracellularly regulated kinase ½. *Endocrinology* 2005; 146: 3334-3342.

Lean ME, Han TS, Seidell JC. Impairment of health and quality of life using new US federal guidelines for the identification of obesity. *Arch Int Med* 1999;159:837-843.

Lee YH, Pratey RE. The evolving role of inflammation in obesity and the metabolic syndrome. *Curr Diab Report* 2005; 5: 70-5.

Liatis S, Tentolouris N, Katsilambros N. Cardiac autonomic nervous system activity in obesity. *Pediatr Endocrinol Ver* 2004; 1 (Suppl 3): 476-483.

Lipton RB, Stewart WF, Diamond F, Diamond ML, Reed M. Prevalence and burden of migraine in the United States: data from the American Migraine Study II. *Headache* 2001; 41: 646-57.

Lipton RB, Bigal ME, Steiner TJ, et al. Classification of primary headaches. *Neurology* 2004; 63: 427-435.

Lu S-R, Fuh J-L, Chen W-T, Juang K-D, Wang S-J. Chronic daily headache in Taipei, Taiwan: prevalence, follow-up and outcome predictors. *Cephalalgia* 2001; 21:980-986.

MacClellan LR, Gile WH, Cole J, et al. Probable migraine with visual aura and risk of ischaemic stroke: The Stroke Prevention in young women. *Stroke*. *Stroke* 2007; 38(9):2438-45

Maciejek Z, Niezgodzinska A, Pniewski S. Disorders of lipid metabolism in headaches of various etiologies. *Neurol Neurochir Pol.* 1984; 18(6):535-540.

Mantyh PW. The ascending input to the midbrain periaqueductal gray of the primate. *J Comp Neurol* 1982;211:50-64.

Marcus DA. Obesity and the impact of chronic pain. *Clin J Pain* 2004; 20:186-191.

Matsuzawa Y. The metabolic syndrome and adipocytokines. *FEBS Lett* 2006; 580: 2917-2921.

Mattson P. Migraine headache and obesity in women aged 40-74 years: a population-based study. *Cephalalgia* 2007; 27: 877-880.

Maytal J, Lipton RB, Solomon S, Shinnae S. Childhood onset cluster headaches. *Headache* 1992; 32: 275-279.

Medeiros FL, Medeiros PL, Valença MM, Dodick D. Simvastatin for migraine prevention. *Headache* 2007; 47(6): 855-856

Meloff KL. Headache in pediatric practice. *Headache* 1973;13(3):125-9.

Merikangas KR, Merikangas JR, Angst J. Headache syndromes and psychiatric disorders: association and familial transmission. *J Psychiatr Res* 1993;27:197-210.

Merikangas KR, Fenton BT, Cheng SH, et al. Association between migraine and stroke in a large-scale epidemiological study of the United States. *Arch Neurol* 1997; 54:362-368.

Millichap JG, Yee MM. The diet factor in pediatric and adolescent migraine. *Pediatr Neurol* 2003; 28: 9-15.

Michell P, Wang JJ, Currie J, et al. Prevalence and vascular associations with migraine in older Australians. *Aust N Z Med* 1998; 28: 627-632.

Monastero R, Pipia c, Cepalic AB, Liveri ET, Rosano R, Camarda R, Camarda C. Association between plasma lipid levels and migraine in subjects aged 50 years or greater: preliminary data from the Zabirt Aging Project. *Neurol Sci* 2008; 29 (Suppl 1): S179-S181.

Moskowitz MA. Neurogenic inflammation in the pathophysiology and treatment of migraine. *Neurology* 1993;43 (6 Suppl 3): S16-20.

Moskowitz MA, Cutrer FM. Sumatriptan: a receptor-targeted treatment for migraine. *Annual Review of Medicine* 1993; 44: 145-154.

Moskowitz MA, Macfarlane R. Neurovascular and molecular mechanisms in migraine headaches. *Cerebrovasc Brain Metab Rev* 1993; 5:159-77.

Munno I, Marinaro M, Bassi A, Cassiano MA, Causarano V, Centonze V. Immunological aspects in migraine: increase of IL-10 plasma levels during attack. *Headache* 2001; 41: 764-777.

National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion. Overweight and obesity: obesity trends. Available at: <http://www.cdc.gov/nccdphp/dnpa/obesity/trend/maps/index.htm>. Acessado em 01 de março de 2008.

National Institute of Health Consensus Conference. Physical activity and cardiovascular health. *JAMA*. 1996; 276:241-246.

Nicholson R, Bigal ME. The chronification of migraine. Screening and behavioral management: Obesity and weight management. *Headache*. 2008;48:51-57

Nieri AB, Bigal ME. Obesidade e cronificação da migrânea: evidências e associações. *Migrêneas cefaléias* 2007; 10(1): 8-18.

Ogden CL, Flegal KM, Carroll MD, et al. Prevalence and trends in overweight among US children and adolescents, 1999-2000. *JAMA* 2002; 288: 1728-1732.

Ogden CL, Carroll MD, Curtin LR, McDowell MA, Tabak CJ, Flegal KM. Prevalence of overweight and obesity in the United States, 1999-2004. *JAMA* 2006; 295: 1549-1555.

Ophoff RA, Terwindt GM, Vergouwe MN, Frants RR, Ferrari MD. Wolff award 1997. Involvement of a Ca²⁺ channel gene in familial hemiplegic migraine and migraine with and without aura. Dutch Migraine Genetics Reserch Group. *Headache* 1997; 37:479-485.

Ottman R, Lipton RB. Is the comorbidity of epilepsy and migraine due to a shared genetic susceptibility? *Neurology* 1996;47:918-924.

Pate RR, Pratt M, Blair SN, et al. Physical activity and public health. A recommendation from the Centers for Disease Control and Prevention and the American College of Sports Medicine. *JAMA*.1995; 273: 402-407.

Peres MFP, Lerário DDG, Garrido AB, Zukerman E. Primary headaches in obese patients. *Arq Neuropsiquiatr* 2005; 63(4):931-933.

Peroutka SJ. Migraine: a chronic sympathetic nervous system disorder. *Headache* 2004; 44: 53-64.

Petelin BL, Bigal ME, Tepper SJ, Urakaze M, Sheftell FD, Rapoport AM. Migraine and adiponectin: is there a connection? *Cephalalgia* 2007; 27: 435-446.

Petersen KA, Lassen LH, Birk S, Lesko L, Olesen J. BIBN4096BS antagonizes human alpha-calcitonin gene related peptide-induced headache and extracerebral artery dilatation. *Clin Pharmacol Ther* 2005; 77:202-13.

Pinhas-Hamiel O, Frumin K, Gabis L, Mazor-Aronovich K, Modan-Moses D, Reichman B e Lerner-Geva L. Headaches in overweight children and adolescents referred to a tertiary-care center in Israel. *Obesity (Silver Spring)* 2008; 16 (3):659-663.

Raieli V, Raimondo D, Gangitano M, D'Amelio M, Cammalleri R, Camarda R. The IHS classification criteria for migraine headaches in adolescents need minor modifications. *Headache* 1996; 36:362-366.

Rasmussen BK, Jensen R, Olesen J. A population based analysis of the diagnostic criteria of the International Headache Society. *Cephalalgia* 1991a; 11:129-134.

Rasmussen BK, Jensen R, Schroll M, Olesen J. Epidemiology of headache in a general population – a prevalence study. *J Clin Epidemiol* 1991b; 44: 1147-1157.

Reda TK, Geliebter A, PI-Sunyer FX. Amylin, food intake, and obesity. *Obes Res* 2002; 10: 1087-1091.

Rexrode KM, Hennekens CH, Willett WC, et al. A prospective study of body mass index, weight change, and risk of stroke in women. *JAMA* 1997; 277: 1539-1545.

Romano PE. Pediatric ophthalmic mythology. *Postgrad Med.* 1975; 58(4):146-50

Ronti T, Lupattelli G, Mannarino E. The endocrine function of adipose tissue: an update. *Clin Endocrinol* 2006; 64: 355-365.

Rose KM, Wong TY, Carson AP, et al. migraine and retinal microvascular abnormalities: The Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Neurology*; 68: 1694-1700.

Sarchielli P, Alberti A, Baldi A, Coppola F, Rossi C, Pierquidi L, et al. Proinflammatory cytokines, adhesion molecules, and lymphocyte integrin expression in the internal jugular blood of migraine patients without aura assessed ictally. *Headache* 2006; 46: 200-207.

Scher AI, Stewart WF, Liberman J, Lipton RB. Prevalence of frequent headache in a population sample. *Headache* 1998;38: 497-506.

Scher AI, Lipton RB, Stewart W. Risk factors for chronic daily headache. *Curr Pain Headache Report* 2002; 6: 486-91

Scher AI, Stewart WF, Ricci JA, Lipton RB. Factors associated with the onset and remission of chronic daily headache in a populational-based study. *Pain* 2003; 106:81-9.

Scher AI, Terwindt GM, Picavet HSJ, Verschure WMM, Ferrari MD, Launer LJ. Cardiovascular risk factors and migraine. The GEM population-based study. *Neurology* 2005; 64: 614-620.

Schwaag S, Nabavi DG, Frese A, Husstedt IW, Evers S. The association between migraine and juvenile stroke: a case-control study. *Headache* 2003;43: 90-95.

Sidhaye A, Cheskin LJ. Pharmacologic treatment of obesity. *Adv Psychosom Med* 2006;27:42-52.

Silberstein SD, Lipton RB, Sliwinski M. Classification of daily and near-daily headaches: field trial of revised HIS criteria. *Neurology* 1996; 47:871-875.

Silberstein SD. Topiramate in migraine prevention. *Headache*. 2005; 45 (Suppl.1): S57-S65.

Silberstein SD, Loder E, Diamond S, Reed M, Bigal ME, Lipton RB;AMPP Advisory Group. Probable migraine in the United States: results of the American Migraine Prevalence and Prevention (AMPP) study. *Cephalalgia* 2007; 27 (3): 220-234.

Sillapää M. Changes in the prevalence of migraine and other headaches during the first seven school years. *Headache* 1983; 23: 15-19.

Sillanpää M, Piekkala P, Kero P. Prevalence of headache at preschool age in an unselected child population. *Cephalalgia* 1991; 11: 239-242.

Soriani S, Batistella PA, Arnaldi C, De Carlo L, Cernetti R, Corrà S, Tosato G. Juvenile idiopathic stabbing headache. *Headache* 1996; 36:565-567.

Sorof JM, Turner J, Franco K, Portman RJ. Characteristics of hypertensive children identified by primary care referral compared with school-based screening. *J Pediatr* 2004; 144:485-489.

Speiser PW, Rudolf MCJ, Anhalt H, Camacho-Hubner C, Chiarelli F, Eliakim A, Freemark M, Gruters A, HersHKovitz E, Iuguetti L, Krude H et al. Consensus statement: Childhood obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 1871-1877.

Spierings ELH, Ranke AH, Schroevers M, Honkoop PC. Chronic daily headache: a time perspective. *Headache* 2000; 40:306-310.

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; 64:1573-7.

Sternfeld B, Stang P, Sidney S. Relationship of migraine headaches to experience of chest pain and subsequent risk for myocardial infarction. *Neurology* 1995;45:2135-2142.

Stewart WF, Lipton RB, Liberman J. Variation in migraine prevalence by race. *Neurology* 1996; 47:52-59.

Stewart WF, Lipton RB, White J, Dowson A, Kolodner K, Liberman JN, Sawyer J. A multi-national study to assess reliability of the Migraine Disability assessment (MIDAS) score. *Neurology* 1999; 53: 988-994.

Stewart WF, Ricci JA, Chee E, Morgainstein D, Lipton R. Lost productive time and cost due to common pain conditions in the US workforce. *JAMA* 2003; 290:2443-2454.

Storer RJ, Akerman S, Goadsby PJ. Calcitonin gene-related peptide (CGRP) modulates nociceptive trigeminovascular transmission in the cat. *Br J Pharmacol* 2004; 142:1147-81.

Tietjen GE. Migraine as a systemic disorder. *Neurology* 2007; 68: 1555-1556.

Touys RM. Endothelial cell IL-8, a new target for adiponectin: implications on vascular protection. *Circ Res* 2005; 97: 1216-1219.

Toyran M, Ozmert E, Yurdakök. Television viewing and its effect on physical health of school age children. *Turk J Pediatr* 2002; 44(3):194-203.

Trujillo ME, Scherer PE. Adiponectin – journey from an adipocyte secretory protein to biomarker of the metabolic syndrome. *J Intern Med* 2005; 257: 167-175.

Tzourio C, Iglesias S, Hubert JB, Visy Jm, Alperovitch A, Tehindrazanarivelo A, et al. Migraine and risk of ischaemic stroke: a case-control study. *BMJ* 1993; 307:289-292.

Tzourio C, Tehindrazanarivelo A, Iglesias S, et al. Case-control study of migraine and risk of ischaemic stroke in young women. *Br Med J* 1995; 310: 830-833.

Tzourio C, Kittner SJ, Bousser MG, Alperovitch A. Migraine and stroke in young women. *Cephalalgia* 2000; 20: 190-199.

van Rossum D, Hanisch UK, Quirion R. Neuroanatomical localization, pharmacological characterization and functions of CGRP, related peptides e their receptors. *Neurosci Biobehav Rev* 1997; 21: 649-678.

Vanmolkot FH, Van Bortel LM, de Hoon JN. Altered arterial function in migraine of recent onset. *Neurology* 2007; 68: 1563-1570.

Wadden TA, Berkowitz RI, Sarwer DB, Prus-Wisniewski R, Steinberg C. Benefits of lifestyle modification in the pharmacologic treatment of obesity: A randomized trial. *Arch Intern Med.* 2001; 161: 218-227.

Wadden TA, Berkowitz RI, Womble LG, et al. Randomized trial of lifestyle modification and pharmacotherapy for obesity. *N Engl J Med.* 2005; 353: 2111-2120.

Welch KMA, Nagesh V, Aurora SK, Gelman N. Periaqueductal gray matter dysfunction in migraine: cause of the burden illness? *Headache* 2001; 41:629-637.

Welch KM. Contemporary concepts of migraine pathogenesis. *Neurology* 2003; 61: S2-S8.

Welch KMA. Concepts of migraine headache pathogenesis: insights into mechanisms of chronicity and new drug targets. *Neuro Sci* 2004; 24 (suppl 2): 149-153.

Welch KM, Brandes AW, Salerno L, Brandes JL. C-reactive protein may be increased in migraine patients who present with complex clinical features. *Headache* 2006; 46: 197-199.

Wilfley DE, Crow SJ, Hudson JI, Mitchell JE, Berkowitz RI, Blakesley V, Walsh BT. Sibutramine Binge Eating Disorder Research Group. Efficacy of sibutramine for the treatment of binge eating disorder: a randomized multicenter, placebo-controlled, double-blind study. *Am J Psychiatry* 2008; 165(1):51-58.

Winner P, Martinez W, Mate L, Bello L. Classification and pediatric migraine: proposed revisions to the HIS criteria. *Headache* 1995; 35:407-410.

World Health Organization. Obesity and overweight. Global strategy on diet, physical activity and health. Disponível em <http://www.who.int/dietphysicalactivity/publications/facts/obesity/en>. Acessado em 19.03.2008

Yanagawa B, Nagaya N. Adrenomedullin: molecular mechanism and its role in cardiac disease. *Amino acids* 2007; 31: 157-164.

Young WB, Rozen TD. Preventive treatment of migraine: Effect on weight. *Cephalalgia*. 2005; 25: 1-11.

Zelissen PM, Koppeschaar HP, Lips CJ, Hackeng WH. Calcitonin gene-related peptide in human obesity. *Peptides* 1991; 12 (4):861-3.

Artigo 2

Cefaléias primárias e síndrome metabólica em crianças e adolescentes obesos

RESUMO

Objetivo: Migrânea e obesidade são distúrbios altamente prevalentes na população geral, mas pouco se sabe sobre sua associação. A obesidade e a migrânea, particularmente a migrânea com aura, são fatores de risco para acidente vascular cerebral e doenças cardiovasculares, como angina e infarto do miocárdio e a obesidade parece interferir na história natural da migrânea. O objetivo deste estudo é avaliar a associação entre obesidade e cefaléias primárias em crianças e adolescentes, estimando a influência da síndrome metabólica nesta associação.

Métodos: Foi realizado um estudo caso-controle em que foram avaliados os pacientes com obesidade ou sobrepeso com idade entre 4 e 16 anos que se apresentaram nos ambulatórios de Endocrinologia Pediátrica do Hospital das Clínicas da UFPE e da Policlínica Santa Clara no Recife, durante o período de maio a dezembro de 2007. Foram feitas medidas de peso, altura, pressão arterial, cálculo do índice de massa corpórea (IMC), medida de cintura abdominal e dosagem dos níveis séricos de glicose e lipídeos em jejum, além de entrevista sobre cefaléia de acordo com os critérios da *International Headache Society*.

Resultados: Cento e quarenta e sete pacientes foram avaliados. Entre estes, 63 (42,9%) eram meninos e 84 (57,1%) eram meninas. A idade média dos participantes foi de 9,9 anos (variando de 4 a 16 anos). Trinta e sete pacientes (25,2%) tinham o IMC normal, 33 (22,4%) foram considerados com sobrepeso e 77 (52,4%) eram obesos. A cefaléia esteve presente em 65 pacientes (44,2%) e houve uma tendência de aumento da prevalência de cefaléia com o aumento do nível do IMC, sendo de OR = 1,0 nos pacientes com peso normal, OR = 1,35 nos pacientes com sobrepeso e OR= 2,25 nos obesos ($p=0,04156$) utilizando o teste do chi-quadrado para tendências. O diagnóstico de Síndrome Metabólica foi estabelecido em 25 pacientes (24,8%) e esta teve presença significativa nos pacientes obesos ($p < 0,0001$). Pacientes com síndrome metabólica não apresentaram prevalência mais alta de cefaléia quando comparados àqueles sem este diagnóstico e não foi encontrada correlação entre a presença de cefaléia e cada componente desta síndrome quando avaliados separadamente.

Conclusão: A prevalência de cefaléia aumenta de acordo com o IMC em crianças e adolescentes e não há influência da síndrome metabólica ou de suas características, quando avaliadas separadamente, na associação entre obesidade e cefaléia nesta faixa etária.

Palavras-chave: obesidade. Cefaléia. "Síndrome metabólica". Crianças e adolescentes. IMC

ABSTRACT

Objective: Migraine and obesity are highly prevalent disturbs in general population, but little is known about their association. Obesity and migraine, especially migraine with aura, are risk factors for stroke and cardiovascular diseases, like angina and myocardial infarct, and obesity appears to interfere in the natural history of migraine. The objective of the present study is to assess the association between obesity and primary headaches in children and adolescents as well as to evaluate the influence of the metabolic syndrome in this association.

Methods: A case-control study was done evaluating normal weight, overweight and obese patients with ages ranging from 4 to 16 years old who present in the Pediatric Endocrinology clinic of Hospital das Clínicas and Policlínica Santa Clara, both in Pernambuco, Brazil, between May and December of 2007. Measures of body weight, height, arterial tension and abdominal circumference were done, calculation of body mass index (BMI), and dosages of fasting serum glucose and lipids, together with an interview about headache fulfilling the International Headache Society criteria.

Results: One hundred and forty seven children and adolescents (57,1% females), mean age 9.9 years old, were assessed. Thirty seven (25.2%) subjects were of normal weight, 33 (22.4%) were overweight (BMI >85th and < 95th percentile for age and gender) and 77 (52.4%) were obese (BMI > 95th percentile). Headache was reported in 65 (44.2%) subjects and there was a tendency of higher prevalence with higher BMI. Comparing with the normal weight group, the prevalence was higher in overweight children (OR = 1.3) and even higher in the obese group (OR= 2.25) using Chi-square for tendencies (p=0.046). Metabolic syndrome was found in 25 patients (24.8%) with statistical significance in obese (p<0.0001). Patients with metabolic syndrome did not have higher prevalence of headache comparing with subjects without this diagnosis and was not found correlation between the presence of headache and each of the features of the syndrome when evaluated separately.

Conclusion: The prevalence of headache increases with higher BMI in children and adolescents and there is no influence of any feature of the metabolic syndrome in the association between obesity and headache at this age.

Keywords: Obesity. Headache. "Metabolic Syndrome". Children and adolescents. BMI

INTRODUÇÃO

Migrânea e obesidade são distúrbios altamente prevalentes na população geral (Bigal *et al*, 2006a; Bigal *et al*, 2006b), mas pouco se sabe sobre sua associação (Mattson, 2007; Peres *et al*, 2005). Migrânea afeta 12% dos adultos nos EUA (Lipton *et al*, 2001), enquanto resultados do *National Health and Nutrition Examination Survey* indicam que, estimadamente, 64% dos adultos nos EUA estão com sobrepeso ou são obesos (National Institute of Health, 2008).

O sobrepeso triplicou em crianças americanas entre 1970 e 2000, e 15% daquelas entre 6 e 19 anos estão acima do peso de acordo com as estimativas mais recentes (Ogden *et al*, 2002; Battistella *et al*, 2006). Cefaléias primárias recorrentes representam uma das afecções com prevalência alta e em ascensão na infância (Battistella *et al*, 2006).

As inter-relações entre a cefaléia e a obesidade são complexas e podem, ainda, ser só especulativas (Bigal *et al*, 2006c). A interligação potencial entre essas duas doenças tem sido objeto de recente interesse por diversas razões (Nieri e Bigal, 2007). Primeiramente, a obesidade e a migrânea, particularmente a migrânea com aura, são fatores de risco para o acidente vascular cerebral (AVC) e para as doenças cardiovasculares (DCV), como angina e infarto do miocárdio (Kruit *et al*, 2004; Kurth *et al*, 2006). Segundo, drogas frequentemente usadas para o tratamento da migrânea têm ação sobre o índice de massa corpórea (IMC); entre os efeitos colaterais mais comuns dos medicamentos preventivos para a migrânea encontra-se o ganho ou a perda de peso. Terceiro, e talvez mais importante, a obesidade parece interferir na história natural da migrânea (Scher *et al*, 2003).

Obesidade e migrânea podem estar associadas de várias maneiras (Bigal *et al*, 2007b, Peres *et al*, 2005). Ambas são influenciadas por fatores de risco genéticos e ambientais (Bigal *et al*, 2007a). Vários dos mediadores inflamatórios que são aumentados em obesos são importantes na patogênese da migrânea, e eles podem aumentar a frequência, gravidade e duração das crises de migrânea (Bigal *et al*, 2007a, Zelissen *et al*, 1991). Condições que são co-mórbidas das duas doenças (p.ex.: depressão) também podem fazer esta relação mais complexa. Distúrbios que

ocasionam cefaléia como hipertensão intracraniana idiopática (Wang *et al*, 1998) e cefaléia secundária à síndrome da apnéia do sono (Dodick *et al*, 2003) são altamente relacionadas à obesidade. Medicamentos para o tratamento da obesidade (i.e. sibutramina) podem causar cefaléia e, por outro lado, medicações preventivas para migrânea podem causar ganho ou perda de peso (Loewinger *et al*, 2002).

Crianças com sobrepeso podem ter risco aumentado de cefaléia por várias razões (Pinhas-Hamiel *et al*, 2008). Primeiro, eles têm prevalência de hipertensão três vezes maior comparando com adolescentes não-obesos e aproximadamente 11-17% das crianças acima do peso sofrem de hipertensão (Sorof *et al*, 2004). Segundo, a dieta das crianças com sobrepeso é caracterizada por jejum ou horário inadequado para refeições, ricas em queijo, chocolate, cachorro-quente, glutamato monossódico, aspartame, alimentos gordurosos, sorvetes – todos conhecidos desencadeadores de migrânea (Millichap e Yee, 2003). Terceiro, foi relatada uma relação positiva entre assistir televisão e obesidade (Crespo *et al*, 2001), e cefaléia é mais prevalente entre crianças que assistem TV por mais tempo (Toyran *et al*, 2002). Ainda, uma associação entre depressão e cefaléia tem sido documentada em adultos, e como crianças com sobrepeso têm maior prevalência de depressão (Breslau *et al*, 2003); isto pode ser um fator adicional. Finalmente, ambos, a apnéia do sono e o pseudotumor cerebral, que são causas bem conhecidas de cefaléia crônica, são mais prevalentes entre crianças e adolescentes obesos (Speiser *et al*, 2005).

Obesidade têm um papel importante na resistência insulínica ou “síndrome metabólica”, que inclui hiperinsulinemia, hipertensão, hiperlipidemia, risco aumentado para diabetes mellitus tipo 2 e aumento do risco para doença cardiovascular aterosclerótica (Kelishadi, 2007). A síndrome metabólica é um estado pró-inflamatório e pró-trombótico que pode contribuir para o desenvolvimento e progressão da cefaléia (Alessi *et al*, 2003; Lee e Pratey, 2005; Hansen, 1999). Pouco se sabe sobre a prevalência de obesidade e síndrome metabólica na infância pelo número limitado de estudos, pelas várias definições utilizadas e pelas diferentes idades estudadas, o que torna difícil a comparação entre os estudos (Kelishadi, 2007). Dubose e colaboradores (Dubose *et al*, 2006) acharam uma prevalência de 5% de síndrome metabólica em uma amostra de crianças em idade escolar.

Tem havido literatura substancial confirmando uma associação entre migrânea com aura e AVC isquêmico antes da idade de 45 anos. A questão se há uma associação similar com doença cardiovascular antes dos 45 anos não foi definitivamente respondida (Scher *et al*, 2005).

Como migrânea é uma doença progressiva em alguns casos, um melhor entendimento sobre sua história natural (de episódica para crônica) é de grande interesse e pode levar à elucidação de fatores preventivos efetivos (Bigal *et al*, 2006a).

Conduzimos um estudo caso-controle para avaliar se crianças e adolescentes com sobrepeso ou obesidade têm maior chance de apresentar cefaléia do que os com peso normal e se a presença de síndrome metabólica tem alguma influência na presença de cefaléia nesses indivíduos.

MATERIAL E MÉTODOS

O presente estudo foi realizado nos ambulatórios de Endocrinologia Pediátrica do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco, pertencente à rede pública de assistência à saúde em Recife-PE, e da Policlínica Santa Clara, pertencente à rede privada de assistência à saúde, também em Recife-PE, no período de maio a dezembro do ano de 2007.

O cálculo da amostra foi realizado após um estudo piloto com 58 pacientes, no qual foi calculado que a prevalência esperada de cefaléia nas crianças e adolescentes obesos era de aproximadamente 50% contra 25% nas crianças com peso na faixa normal. O tamanho amostral estimado, de acordo com o estudo piloto, foi de 100 pacientes obesos ou com sobrepeso (doentes) e 50 pacientes dentro da faixa normal de peso (não-doentes).

Foram avaliados os pacientes com obesidade ou sobrepeso, com idade de 4 a 16 anos, que se apresentaram nos ambulatórios de Endocrinologia Pediátrica descritos acima durante o período do estudo.

A coorte de controles foram pacientes dos mesmos ambulatórios citados anteriormente, com peso na faixa normal, encaminhados para a endocrinologia por suspeita de distúrbios endócrinos do crescimento e da puberdade nos quais foram diagnosticados variações normais, e que já tinham exames laboratoriais (glicemia de jejum e lipídeos) quando chegaram ao nosso ambulatório.

Dados antropométricos:

A altura (em cm) foi aferida utilizando um estadiômetro de parede (Tonelli) com resolução em milímetros. O peso (em kg) foi medido em balança mecânica com divisões de 100g. Ambos, peso e altura, foram aferidos duplamente, com os pacientes sem sapatos e com roupas leves. O índice de massa corpórea (IMC) foi calculado com a fórmula $IMC = \text{peso}/\text{altura}^2$ (Kg/m^2) e plotado no gráfico de percentis de IMC para idade e gênero do CDC (*Centers of Disease Control*, 2008). Os participantes foram agrupados em uma das três categorias de IMC: 1) normal (menor que o percentil 85); 2) sobrepeso (percentil 85 a 95); ou 3) obeso (percentil de IMC > 95).

A circunferência abdominal foi obtida com fita métrica flexível, duas vezes, no ponto médio entre a crista ilíaca e o rebordo costal inferior. Os pontos de corte

adotados foram os calculados por Fernández e colaboradores, de acordo com idade e gênero (Fernandèz et al, 2004).

A pressão arterial foi medida de acordo com métodos padrão, usando esfignomanômetro com braçadeira apropriada para o tamanho do braço da criança, a mesma em repouso por 10 min antes da medida. O primeiro e quinto sons de Korotkoff foram relatados como pressão arterial sistólica (PAS) e diastólica (PAD), respectivamente. Elevação da pressão arterial foi definida como valores de PAS e/ou PAD maiores ou iguais ao percentil 90, ajustado para idade, gênero e altura (*National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Children and Adolescents*, 2004).

Dados laboratoriais:

Coletas de sangue para medidas de glicemia, colesterol total, HDL, LDL e triglicérides foram coletadas após 12 horas de jejum, nos laboratórios dos centros participantes do projeto.

Anormalidades nos níveis de triglicérides e colesterol foram diagnosticadas de acordo com a Sociedade Brasileira de Cardiologia (Giuliano *et al*, 2005), em que são considerados alterados níveis de triglicérides maiores ou iguais a 130 mg/dL, colesterol total maior ou igual a 170 mg/dL, níveis de LDL maiores ou iguais a 130 mg/dL, e de HDL menores de 45mg/dL.

Glicemia acima de 100mg/dl foi considerada como glicemia de jejum alterada, de acordo com a recomendação atual da American Diabetes Association (Genuth *et al*, 2003).

Como não há critérios para síndrome metabólica em crianças e adolescentes aceitos universalmente, neste estudo o diagnóstico da síndrome metabólica foi feito utilizando definição de acordo com Cook e cols (Cook *et al*, 2003), adaptada da definição especificada pelo NCEP (*National Cholesterol Education Program*) do *National Institute of Health* (NIH) para adultos (*National Institute of Health*, 2001). A presença de três ou mais destes parâmetros diagnosticam síndrome metabólica no paciente: pressão arterial \geq percentil 90 para idade e gênero, HDL \leq 45mg/dL, triglicerídeos \geq 130 mg/dL, glicemia \geq 100mg/dL e circunferência abdominal \geq percentil 90 para idade e gênero.

Diagnóstico da cefaléia:

Uma entrevista estruturada foi feita com detalhada documentação da cefaléia, tentando classificá-la em um dos fenótipos da classificação de cefaléia pela *International Headache Society* de 2004. As questões incluíram todas as características diagnósticas da migrânea com ou sem aura, como especificado pela segunda edição da *International Classification of Headache Disorders* (ICHD-I: 2004).

As características da cefaléia coletadas foram lateralidade, localização, intensidade, qualidade da dor, frequência, duração das crises, tempo de cefaléia, sintomas associados, fatores agravantes ou atenuantes, e história familiar de cefaléia.

As mães de todos os participantes assinaram termo de consentimento livre e esclarecido. Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa envolvendo Seres Humanos do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco.

Análise estatística:

Todas as análises estatísticas foram realizadas utilizando o SPSS 11.5 para Windows.

Foi utilizado o teste qui-quadrado de independência de Pearson para as avaliações em relação ao gênero, idade dividida entre maior e menor que 10 anos, presença de síndrome metabólica em relação à classificação nutricional e à presença de cefaléia e para as características da síndrome metabólica em relação à presença de cefaléia. O teste de Kruskal-Wallis foi utilizado para comparar as médias de idade. O teste t de independência foi usado para comparar médias dos lípidos e glicemia. O teste do chi-quadrado para tendências comparou os três níveis da classificação nutricional com a presença de cefaléia. O $p < 0,05$ foi considerado como estatisticamente significativo.

RESULTADOS

Cento e quarenta e sete pacientes foram avaliados. Entre estes, 63 (42,9%) eram meninos e 84 (57,1%) eram meninas. A média de idade dos participantes foi de 9,9 anos (variando de 4 a 16 anos). Trinta e sete pacientes (25,2%) tinham o IMC (índice de massa corpórea) normal (abaixo do percentil 85 para idade e gênero), 33 (22,4%) foram considerados com sobrepeso (IMC entre os percentis 85 e 95) e 77 (52,4%) eram obesos (IMC acima do percentil 95).

Não houve diferença estatística entre o gênero e os níveis de IMC, como avaliado pelo teste qui-quadrado de independência de Pearson com $p=0,905$.

Tabela 1: Classificação nutricional por gênero

Classificação de IMC	Percentual de sexo feminino
Normal	20/37 (54,1%)
Sobrepeso	19/33 (57,6%)
Obesidade	45/77 (58,4%)

As médias de idade em relação ao grau de IMC não apresentaram diferença estatística ($p=0,993$ com o teste de Kruskal - Wallis).

Tabela 2: Classificação nutricional por idade

Classificação de IMC	Idade média em anos e desvio-padrão
Normal	9,8 ± 2,0
Sobrepeso	9,8 ± 2,6
Obesidade	10,1 ± 3,1

A cefaléia esteve presente em 65 pacientes (44,2%), a síndrome periódica da infância em apenas cinco (3,4%). Houve uma tendência de aumento da prevalência de cefaléia com o aumento do nível do IMC, sendo de OR = 1,0 nos pacientes com peso normal, OR = 1,35 nos pacientes com sobrepeso e OR= 2,25 nos obesos ($p=0,041$) com o teste do qui-quadrado para tendências.

Tabela 3: Classificação nutricional pela presença de cefaléia

Classificação do IMC	Presença de cefaléia		OR
	Sim	Não	
Normal	12	25	1,0
Sobrepeso	13	20	1,35
Obesidade	40	37	2,25

Todos os pacientes com síndrome periódica da infância apresentavam os vômitos cíclicos como diagnóstico desta síndrome e todos apresentavam cefaléia, sendo que três tinham migrânea sem aura, um tinha migrânea crônica e em um paciente a cefaléia não preencheu critérios para classificação. Esse último fazia parte do grupo dos obesos, enquanto os outros quatro tinham peso normal.

Em relação ao gênero e à idade, quando dividimos os pacientes em dois grupos etários (<10 anos e ≥ 10 anos), não houve diferença de prevalência de cefaléia.

Tabela 4: Presença de cefaléia por gênero

Presença de cefaléia	Sexo feminino	Valor do p
Sim	39/65 (60%)	p = 0,533
Não	45/82 (54,9%)	

Tabela 5: Presença de cefaléia por faixa etária

Presença de cefaléia	Idade		Valor do p
	< 10 anos	≥ 10 anos	
Sim	31/65 (47,7%)	34/65 (52,3%)	0,108
Não	50/82 (61%)	32/82 (39%)	

Não houve diferença estatística entre a presença de cefaléia e o índice de massa corpórea em relação ao gênero. Entre os meninos, 5 (29,4%) dos com peso normal tinham queixa de cefaléia, comparados com 5 (35,7%) dos com sobrepeso e 16 (50%) dos obesos. Entre as meninas, 7 (35%) das com peso normal, 8 (42,1%) das com sobrepeso e 24 (53,3%) das obesas queixavam-se de cefaléia.

Tabela 6: Presença de cefaléia por classificação nutricional e gênero

Todos	Classificação nutricional			<i>p</i>
	Peso normal	Sobrepeso	Obesidade	
Meninas com cefaléia	7/20 (35%)	8/19 (42,1%)	24/45(53,3%)	$p = 0,338$
Meninos com cefaléia	5/17 (29,4%)	5/14 (35,7%)	16/32(50%)	$p = 0,358$

O diagnóstico de Síndrome Metabólica foi estabelecido em 25 pacientes (24,8%) e esta teve presença significativa nos pacientes obesos ($p < 0,0001$).

Tabela 7: Presença de síndrome metabólica por classificação nutricional e gênero

Classificação do IMC	Síndrome metabólica	<i>p</i>
Normal	0/22 (0%)	
Sobrepeso	1/24 (4,2%)	$p < 0,0001$
Obesidade	24/ 55(43,6%)	

Os pacientes com Síndrome Metabólica não apresentaram prevalência de cefaléia maior do que os que não foram diagnosticados com esta síndrome.

Tabela 8: Presença de cefaléia por presença de síndrome metabólica

Síndrome metabólica	Presença de cefaléia	<i>p</i>
Sim	13/25 (52%)	$p = 0,689$
Não	34 /76(44,7%)	

Não foi encontrada correlação entre a presença de cefaléia e cada componente da Síndrome Metabólica quando avaliados separadamente.

Não houve também associação entre as várias características da síndrome metabólica, quando avaliadas separadamente, e a presença de cefaléia.

A presença de alteração na pressão arterial não teve influência sobre a prevalência de cefaléia.

Tabela 9: Presença de cefaléia por alteração da pressão arterial

Presença de cefaléia	Pressão arterial alterada (PAS e/ou PAD)	<i>p</i>
Sim	18/63(28,6%)	p = 0,248
Não	16/79(20,3%)	

Pacientes com níveis séricos alterados de triglicerídeos, HDL-colesterol e glicemia não apresentaram mais cefaléia quando comparados àqueles com níveis normais destas características.

Tabela 10: Presença de cefaléia por alteração nos níveis séricos de triglicerídeos

Presença de cefaléia	Nível sérico de Triglicerídeos alterado (>130mg/dl)	<i>p</i>
Sim	21/62 (33,9%)	p = 0,310
Não	20/77 (26,0%)	

Tabela 11: Presença de cefaléia por alteração nos níveis séricos de HDL-colesterol

Presença de cefaléia	Nível sérico de HDL-c baixo (<45mg/dl)	<i>p</i>
Sim	36/55 (65,5%)	p = 0,087
Não	33/66 (50%)	

Tabela 12: Presença de cefaléia por alteração dos níveis séricos de glicose

Presença de cefaléia	Glicemia de jejum alterada (>100mg/dl)	<i>p</i>
Sim	7/58 (12,1%)	p = 0,202
Não	4/70 (5,7%)	

Por fim, a medida da circunferência abdominal acima do percentil 90 não diferiu entre os grupos com ou sem cefaléia.

Tabela 13: Presença de cefaléia por alteração da medida da circunferência abdominal

Presença de cefaléia	Medida da circunferência abdominal alterada (> P90)	<i>p</i>
Sim	41/60(68,3%)	p = 0,151
Não	41/73(56,2%)	

Como são fatores de risco para doença cardiovascular, foram avaliados os níveis séricos de colesterol total e LDL-colesterol, apesar de não fazerem parte dos critérios para o diagnóstico de Síndrome Metabólica. Dos pacientes com cefaléia, 37% tinham o colesterol total elevado e 53,2% dos indivíduos sem cefaléia apresentavam níveis altos de colesterol total, porém a diferença entre estes dois grupos não foi significativa (p = 0,058).

Tabela 14: Presença de cefaléia por alteração dos níveis séricos de colesterol total

Presença de cefaléia	Nível sérico de colesterol total alterado (>175mg/dl)	<i>p</i>
Sim	23/62(37,1%)	p = 0,058
Não	41/77(53,2%)	

Tabela 15: Presença de cefaléia por alteração dos níveis séricos de LDL-colesterol

Presença de cefaléia	Nível sérico de LDL-c alterado (>115mg/dl)	<i>p</i>
Sim	10/58(17,2%)	p = 0,110
Não	20/68(29,4%)	

Quando comparamos as médias dos níveis séricos dos lípides, temos:

O nível sérico médio dos triglicerídeos foi de 118,9 mg/dL e 103,2 mg/dL nos pacientes com e sem cefaléia, respectivamente (p=0,161). A média dos níveis séricos

de colesterol total foi de 168,9 mg/dL nos pacientes com cefaléia e 173,5 mg/dL nos pacientes sem cefaléia ($p=0,423$). Indivíduos com relato de cefaléia tiveram níveis séricos médios de HDL-colesterol de 43,1 mg/dL e aqueles sem relato de cefaléia apresentaram HDL-colesterol com média de 43,7 mg/dL ($p=0,741$). Os níveis séricos de LDL-colesterol também não diferiram estatisticamente entre esses dois grupos, medindo, em média, 104 mg/dL nos indivíduos com cefaléia e 109,6 mg/dL naqueles sem cefaléia ($p=0,283$).

Os níveis glicêmicos também não apresentaram diferença estatística entre os grupos com ou sem cefaléia, com médias de 85,3 mg/dL e 86,7 mg/dL, respectivamente ($p = 0,346$).

Avaliamos ainda as características da cefaléia e não foi achado diferença estatística em relação à duração média das crises, intensidade, presença de fotofobia, náuseas ou aura, quando comparados os grupos de obesos e não-obesos (indivíduos com peso normal e indivíduos com sobrepeso).

Tabela 16: Classificação nutricional por duração média das crises de cefaléia em minutos

Classificação nutricional	Duração média das crises em minutos	Desvio-padrão	Erro-padrão	<i>p</i>
Não-obesos com cefaléia n = 24	228,62	312,52	63,79	p = 0,704
Obesos com cefaléia n = 38	197,23	317,96	51,58	

Tabela 17: Classificação nutricional pela presença de náuseas

Classificação nutricional	Náuseas	<i>p</i>
Não-obesos com cefaléia	8/23 (34,8%)	p = 0,544
Obesos com cefaléia	11/40(27,5%)	

Tabela 18: Classificação nutricional pela presença de fotofobia

Classificação nutricional	Fotofobia	<i>p</i>
Não-obesos com cefaléia	8/23 (34,8%)	p = 0,829
Obesos com cefaléia	15/40 (37,5%)	

Tabela 19: Classificação nutricional pela presença de aura

Classificação nutricional	Presença de aura	<i>p</i>
Não-obesos com cefaléia	0/23 (0%)	p = 0,276
Obesos com cefaléia	2/40(5,0%)	

Tabela 20: Classificação nutricional pela intensidade da cefaléia

Classificação nutricional	Intensidade da cefaléia			<i>p</i>
	Leve	Moderada	Forte	
Não-obesos com cefaléia	3/23(13%)	17/23 (73,9%)	3/23 (13%)	0,074
Obesos com cefaléia	14/40(35%)	18/40(45%)	8/40(20%)	

A migrânea sem aura, a provável migrânea sem aura e a cefaléia episódica do tipo tensional foram os tipos de cefaléia primária mais diagnosticadas. Não houve nenhum caso de cefaléia em salvas, hemicrania continua ou cefaléia idiopática em facadas.

Tabela 21: Subtipos de cefaléia pela classificação nutricional

Tipos de cefaléia	Classificação nutricional			
	Todos	Peso normal (n = 12; %)	Sobrepeso (n = 13; %)	Obesidade (n = 40; %)
migrânea sem aura	15	4 (26,7)	4 (26,7)	7 (46,7)
migrânea com aura	2	0 (0)	1 (50)	1 (50)
migrânea crônica provável	4	3 (75)	0 (0)	1 (25)
migrânea sem aura provável	13	3 (23,1)	1 (7,7)	9 (69,2)
migrânea com aura provável	1	0 (0)	0 (0)	1 (100)
migrânea crônica	1	0	0 (0)	1 (100)
cefaléia tipo tensional episódica	12	1 (7,7)	1 (7,7)	11 (84,6)
cefaléia tipo tensional crônica provável	2	0	2 (100)	0
cefaléia tipo tensional episódica provável	9	1(12,5)	3 (37,5)	5 (62,5)
cefaléia tipo tensional crônica não classificável	0	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	5	0 (0)	1(20)	4 (80)

Quando dividimos os pacientes entre obesos e não-obesos e os tipos de cefaléia entre migranosa e não-migranosa temos:

Tabela 22: Classificação nutricional por cefaléia migranosa

Classificação nutricional	Cefaléia migranosa	<i>p</i>
Não-obesos com cefaléia	16/25 (64%)	p = 0,269
Obesos com cefaléia	20/40 (50%)	

Tabela 23: Classificação nutricional por cefaléia não-migranosa

Classificação nutricional	Cefaléia não-migranosa	<i>p</i>
Não-obesos	16/70 (23%)	p < 0,05
Obesos	20/77 (26%)	

DISCUSSÃO

Este estudo mostrou uma maior prevalência de cefaléia correlacionada com um aumento no índice de massa corpórea (IMC) em crianças e adolescentes com idades entre 4 e 16 anos. Demonstrou-se ainda não haver maior prevalência de cefaléia em pacientes com síndrome metabólica comparados àqueles não diagnosticados com esta síndrome.

Não houve associação entre as várias características da síndrome metabólica, quando avaliadas separadamente, e a presença de cefaléia. Os pacientes com pressão arterial alterada, níveis séricos alterados de lípidos e glicemia e medida da circunferência abdominal acima do percentil 90 não apresentaram mais cefaléia quando comparados àqueles com níveis normais desses parâmetros.

Vários subtipos de cefaléia migranosa e cefaléia do tipo tensional foram diagnosticados, não havendo diferença estatística entre a classificação nutricional e as cefaléias migranosas ou não-migranosas. Não houve casos de cefaléia em salvas, hemicrania contínua ou cefaléia idiopática em facadas.

Cefaléias são comuns durante a infância e tornam-se mais freqüentes durante a adolescência (Lewis, 2002). Um estudo epidemiológico de 9.000 crianças achou que um terço das crianças com até 7 anos de idade, e metade daquelas com, ao menos, 15 anos de idade, tinham cefaléia (Bille, 1962). Cefaléias freqüentes foram relatadas em 2,5% das crianças com, ao menos, 7 anos de idade e 15% daquelas com, ao menos, 15 anos de idade. A prevalência de cefaléia variou de 37-51% no primeiro grupo e gradualmente aumentou para 57-82% na idade de 15 anos (Bille, 1962). Antes da puberdade, meninos são mais frequentemente afetados que meninas, mas após o início da puberdade, cefaléias ocorrem mais frequentemente em meninas (Deubner, 1977; Sillapää, 1983; Dalsgaard-Nielsen, 1970).

Nosso estudo não mostrou diferenças na prevalência de cefaléia entre os gêneros e entre as crianças abaixo e acima dos 10 anos de idade.

Nos parágrafos seguintes serão discutidas as relações entre cefaléia e obesidade, cefaléia e síndrome metabólica e entre cefaléia e os componentes da síndrome metabólica separadamente.

Cefaléia e obesidade

Em um estudo de base populacional entre mulheres jovens com idade entre 18 e 23 anos, uma prevalência 1,5 vezes maior de cefaléia estava presente na categoria do IMC mais alto ($>30 \text{ kg/m}^2$) quando comparado com mulheres de peso normal (Brown *et al*, 2000).

A correlação entre obesidade e cefaléia crônica diária (CCD) foi primeiramente demonstrada por Scher e colaboradores (Scher *et al*, 2003). Em estudo populacional longitudinal, 3% dos indivíduos com cefaléia episódica progrediram para CCD após um ano. Entre os fatores de risco para progressão, a obesidade foi marcante, e o risco relativo da CCD foi cinco vezes maior em indivíduos com IMC maior que 30 kg/m^2 , em comparação com os de peso normal. Indivíduos com sobrepeso (IMC entre 25 a 29) tiveram um aumento intermediário no risco de desenvolver CCD e a obesidade confirmou-se como fator de risco após ajuste para co-morbidades e fatores demográficos.

Subsequentemente, um grande estudo populacional confirmou que a obesidade era um fator de risco para CCD e sugeriu que esta associação ocorre primariamente com migrânea crônica e não com cefaléia do tipo tensional crônica (CTTC) (Bigal *et al*, 2006c). Para migrânea transformada, a prevalência variou de 0,9% no grupo com peso normal, para 1,2% nos pacientes com sobrepeso (OR=1,4 [1,1-1,8]), 1,6% nos obesos (OR=1,7 [1,2-2,43]), e 2,5% nos obesos graves (OR=2,2 [1,5-3,2]). Os efeitos do IMC na CTTC não foram significativos, exceto no grupo dos obesos graves (Bigal *et al*, 2006c).

Ainda, em um estudo de base populacional, Bigal e colaboradores (Bigal *et al*, 2006b) entrevistaram 30.215 pacientes e identificaram migranosos. Foi avaliada a influência do IMC na prevalência, frequência de crises e características clínicas da migrânea. Apesar do IMC não ser associado à prevalência da migrânea, foi associado com a frequência de crises de migrânea. No grupo com peso normal 4,4% tinham 10 a 14 dias de cefaléia por mês e isto aumentou para 5,8% nos pacientes com sobrepeso (OR = 1,3), 13,6% dos obesos (OR = 2,9) e 20,7% dos obesos mórbidos (OR = 5,7). A proporção de pacientes com cefaléia grave aumentou com o IMC, dobrando nos obesos

mórbidos em relação aos com peso normal. Ainda, uma associação similar foi demonstrada entre o IMC e a incapacidade, fotofobia e fonofobia (Bigal *et al*, 2006b).

Em um outro estudo, Horev e colaboradores (Horev *et al*, 2005) avaliaram a incidência de cefaléia em uma amostra de mulheres com obesidade mórbida e demonstrou uma alta incidência de migrânea, e especialmente migrânea com aura, entre estas mulheres (63%), comparando com a população geral de mulheres (18,5%) de acordo com o American Migraine Study II (Lipton *et al*, 2001).

No estudo brasileiro de Peres e colaboradores (Peres *et al*, 2005) foram avaliados 74 pacientes obesos de um serviço de cirurgia bariátrica e foi encontrado que 56 (75%) pacientes tinham diagnóstico de cefaléia primária, comparados com 30 controles (42%).

Mattson e colaboradores (Mattson, 2007) realizou estudo com mulheres de 40 a 74 anos e não achou associação entre migrânea e obesidade. Nem o IMC, nem a obesidade foram associados com a prevalência ou intensidade da cefaléia após ajustes para a idade e nível educacional. As características das crises de migrânea não se correlacionaram com o IMC e não diferiram entre mulheres obesas e não-obesas com migrânea ativa.

Estudos caso-controle (Scher *et al*, 2003; Peres *et al*, 2005) e observacionais (Bigal *et al*, 2006b, Brown *et al*, 2000) sugerem que IMC aumentado possa ser um fator de risco para cefaléia. Keith e colaboradores (Keith *et al*, 2008) realizaram um estudo em que foi estimada a associação entre IMC e cefaléia entre mulheres adultas usando dados de 11 grandes estudos epidemiológicos. A análise incluiu dados do *National Health Interview Survey (NHIS): 1997–2003*, *the First National Health Examination and Nutrition Survey*, *Alameda County Health Study (ACHS)*, *Tecumseh Community Health Study (TCHS)*, and *Women's Health Initiative (WHI)*. A análise foi restrita a mulheres pelo fato da prevalência da cefaléia ser maior em mulheres (Scher *et al*, 1998) bem como também porque a associação da obesidade com a cefaléia varia substancialmente com o gênero. Os resultados, por todos os bancos de dados, com exceção do WHI e NHANES I, sugeriram que, quando comparados com um IMC de 20, obesidade leve (IMC de 30) foi associada com um aumento de aproximadamente 35%

(31 a 65%) nas chances de relato de cefaléia, enquanto obesidade grave (IMC de 40) foi associada com um aumento de aproximadamente 80% (49 a 118%) nestas chances.

Estas relações não tinham sido previamente estabelecidas em crianças (Pinhas-Hamiel *et al*, 2008). Há apenas um estudo publicado avaliando a associação entre cefaléia e obesidade infantil. O estudo israelense de Pinhas-Hamiel e colaboradores (Pinhas-Hamiel *et al*, 2008) foi baseado em questionários em crianças e adolescentes com idades entre nove e 17 anos recrutadas de uma clínica de obesidade para crianças. Dos 273 pacientes estudados, cefaléias foram documentadas em 20 das 112 crianças obesas (17,9%), sete entre as 45 com sobrepeso (15,6%) e 12 das 116 com peso normal (10,3%). Pacientes com cefaléia tinham peso corporal mais alto quando comparados com crianças sem cefaléia ($p = 0,03$). Este estudo concluiu que meninas com obesidade tiveram um risco quatro vezes maior de apresentar cefaléias quando comparadas com meninas de peso normal após ajuste para idade e presença de pressão arterial elevada.

No presente estudo, encontramos uma maior prevalência de cefaléia em crianças e adolescentes de ambos os sexos (grupos de IMC não diferiram, estatisticamente, entre si em relação ao gênero) com sobrepeso e obesos quando comparados com o grupo com peso normal. Não houve diferença em relação à frequência, duração, intensidade ou presença de fotofobia, fonofobia e/ou náuseas e os diferentes níveis de IMC. Essa piora das características da cefaléia, presente em adultos (Bigal *et al*, 2006b) e ausente na nossa avaliação, pode se dever ao fato de que, em crianças e adolescentes, ainda não houve tempo para a progressão da doença.

Cefaléia e síndrome metabólica

Não há, na literatura, nenhum estudo avaliando especificamente a presença de cefaléia em relação à síndrome metabólica. Um estudo de 2005, porém, mostrou que a migrânea foi associada a um perfil cardiovascular mais desfavorável.

O estudo *Genetic Epidemiology of Migraine* (GEM) mostrou que, comparados com controles, migranosos fumam mais e têm história familiar de IM com maior frequência (Scher *et al*, 2005). Pacientes com migrânea com aura tinham perfil de

colesterol mais desfavorável: colesterol total maior, HDL menor, maior relação colesterol total:HDL, e maior pressão arterial diastólica do que controles. O estudo também evidenciou que migranosos com aura têm maior probabilidade de ter pressão arterial elevada, história de doença arterial coronariana ou AVC de início precoce, e ter duas vezes maior risco de apresentar escore de Framingham alto (Scher *et al*, 2005; Wadden *et al*, 2005).

Uma série de estudos avaliou a relação entre lípidos e migrânea. Em 2008, um estudo com 1.809 pacientes com 50 anos ou mais, sendo 151 migranosos, mostrou que os níveis séricos de colesterol total ($p < 0,003$) e LDL-colesterol ($p < 0,004$) foram maiores em migranosos do que em não-migranosos, principalmente em homens com idade mais avançada (Monastero *et al*, 2008). Glueck e Bates (Glueck e Bates, 1986) estudaram lípidos em 39 crianças (26 meninos e 13 meninas) com migrânea grave para avaliar a hipótese de que anormalidades das lipoproteínas, primárias ou familiares, possam estar associadas à migrânea ou predispor crianças a ter migrânea. Dos 26 meninos, 9 (34,6%) apresentava níveis elevados de LDL-colesterol ($p < 0,01$) e 6 (23%) tinham níveis baixos de HDL-colesterol ($p < 0,05$). Das 13 meninas, 2 tinham níveis elevados de LDL-colesterol e 2 tinham níveis baixos de HDL-colesterol. A concentração de colesterol esterificado e lipídeos totais foi mais alta em todos os pacientes com cefaléia, principalmente em migranosos, quando comparados com controles no estudo de Maciejek e colaboradores (Maciejek *et al*, 1984).

No presente estudo não foi demonstrado diferença estatística entre os níveis de colesterol total, LDL-colesterol, HDL-colesterol ou triglicerídeos e a presença de cefaléia, mesmo após avaliar a cefaléia migranosa separadamente.

Dois estudos avaliaram a associação entre resistência insulínica e migrânea (Rainero *et al*, 2005; Cavestro *et al*, 2007). Em um estudo de 2005 foi avaliada a sensibilidade à insulina em 30 migranosos jovens, não-obesos, não-diabéticos, normotensos e em 15 controles saudáveis. Durante o teste oral de tolerância à glicose, as concentrações de glicose foram significativamente maiores em migranosos do que em controles (Rainero *et al*, 2005).

No segundo estudo, Cavestro e colaboradores (Cavestro *et al*, 2007), com o objetivo de verificar se migranosos têm anormalidades no metabolismo da glicose e da

insulina, recrutaram 84 migranosos (73 mulheres e 11 homens), 25 pacientes com cefaléia não-migranosa e 26 controles saudáveis. Em análise multivariada foi confirmada uma diferença significativa entre os grupos para os níveis glicêmicos ($p < 0,0001$) entre migranosos e controles saudáveis ($p < 0,0001$) e entre os pacientes com cefaléia não-migranosa e controles ($p < 0,05$). Houve também diferença nos níveis de insulina entre os grupos ($p < 0,0001$).

No nosso estudo com crianças não foi identificada diferença estatística nos níveis glicêmicos entre os grupos com e sem cefaléia.

A associação entre cefaléia e hipertensão ainda é controversa, apesar de cefaléia ainda ser considerada como um sintoma de hipertensão. Vários estudos foram desenhados com o objetivo de avaliar esta associação.

Prudezano e colaboradores (Prudenzano *et al*, 2005) desenharam um estudo para avaliar a distribuição de hipertensos em uma amostra de migranosos em comparação com um grupo com cefaléia do tipo tensional. Foi evidenciado que a prevalência de hipertensão é mais alta em pacientes com cefaléia do que na população geral, principalmente naqueles com cefaléia do tipo tensional.

Outro estudo avaliou a prevalência de hipertensão em 1.486 pacientes com cefaléia em um centro para o tratamento de cefaléia (Pietrini *et al*, 2005). Hipertensão arterial estava presente em 28% dos casos, sendo mais comum nos casos de migrânea sem aura associada a cefaléia do tipo tensional (60,6%), seguidos pelos casos de cefaléia do tipo tensional crônica (55,3%), cefaléia em salvas (35%) e cefaléia do tipo tensional episódica (31,4%). A hipertensão arterial apresentou-se menos comumente nos casos de migrânea com aura (16,9%) e migrânea sem aura (23%). Em todos os grupos de cefaléia, a presença de hipertensão arterial foi maior do que na população geral.

Cirillo e colaboradores (Cirillo *et al*, 1999) analisaram a prevalência de fatores de risco cardiovasculares em 1.343 pacientes com cefaléia grave (399 homens e 944 mulheres). Comparando com dados de uma amostra populacional usada como controle, pacientes com cefaléia tiveram maior prevalência de hipertensão em ambos os sexos, independentemente da idade (OR = 1,51; 95% CI, 1,28-1,80).

Um estudo brasileiro (Fuchs *et al*, 2003) com 1.763 hipertensos não evidenciou associação entre o relato de cefaléia e o diagnóstico de hipertensão arterial moderada a grave (OR = 1,02; 95% CI, 0,79-1,3). O mesmo grupo brasileiro em um estudo com 1.174 habitantes maiores de 17 anos da cidade de Porto Alegre demonstrou que indivíduos com pressão arterial normal relataram mais o diagnóstico de migrânea do que participantes com pressão arterial alterada (Wiehe *et al*, 2002).

Dois estudos realizaram a monitorização da pressão arterial ambulatorialmente por 24 horas e avaliaram a associação com cefaléia (Muiesan *et al*, 2006; Gus *et al*, 2001). A pressão arterial não diferiu entre os pacientes com e sem cefaléia em ambos os estudos.

No estudo atual, não foi encontrada diferença estatística em relação à presença de cefaléia e a pressão arterial alterada.

Não há na literatura nenhum estudo avaliando a circunferência abdominal em relação à presença de cefaléia. O nosso estudo não encontrou diferença significativa da medida da circunferência abdominal em pacientes com ou sem cefaléia.

Mecanismos de associação entre obesidade e cefaléia

Nieri e Bigal (Nieri e Bigal, 2007) propuseram que a causalidade unidirecional e mecanismos biológicos em comum são importantes fatores na associação entre cefaléia e obesidade. A obesidade aumenta os níveis de diversos marcadores que participam da fisiopatologia da migrânea, incluindo as interleucinas e o CGRP. Tais mediadores podem elevar a frequência, intensidade e duração da migrânea per se. O aumento da frequência da migrânea está associado à sensibilização central, a qual contribuiria para perpetuar o processo. Obesidade também é um estado de ativação simpática, o que pode contribuir para elevar a frequência da cefaléia. Algumas das adiponectinas estão reduzidas na obesidade, e em baixos níveis são nociceptivas (Petelin *et al*, 2008). Elas também aumentam os níveis de muitos dos marcadores inflamatórios da obesidade. Finalmente, uma predisposição biológica em comum deve ter importância significativa. As orexinas são importantes na modulação das vias

metabólicas e de dor. A disfunção nas vias da orexina parece ser fator de risco para ambas as condições.

Os mecanismos precisos pelos quais a migrânea pode levar a eventos vasculares isquêmicos são atualmente desconhecidos e provavelmente complexos (Kurth, 2007). Várias hipóteses podem ser feitas: (i) migrânea pode diretamente causar um evento isquêmico (por exemplo, infarto migranoso); (ii) a fisiopatologia da migrânea pode afetar a função endotelial e por si só, ou em combinação com eventos vasculares locais existentes, aumentar o risco de AVC fora de um ataque migranoso; (iii) migrânea está associada com uma maior prevalência de fatores de risco para eventos isquêmicos vasculares; (iv) a ligação pode ser causada por drogas específicas para migrânea; e (v) migrânea e eventos vasculares podem ser ligados por um componente genético.

Cuidados são necessários ao avaliar os resultados do presente estudo. A possibilidade de viés de participação deve ser considerada porque pacientes que são encaminhados ao ambulatório de endocrinologia pediátrica podem ter mais problemas associados do que obesos que não buscam tratamento.

Um diagnóstico diferencial de cefaléias em pacientes menores de 7 anos de idade pode ser difícil devido aos limites da criança em descrever a dor precisamente.

Um possível viés do nosso estudo é que não excluimos (por motivos éticos) aqueles indivíduos com hipertensão intracraniana idiopática e apnéia obstrutiva do sono. Hipertensão intracraniana benigna pode cursar sem papiledema e não seria ético a solicitação de punção liquórica em pacientes sem refratariedade ao tratamento medicamentoso da cefaléia. Pseudotumor cerebral e apnéia obstrutiva do sono (Paiva *et al*, 1997) estão associadas com obesidade. Estas condições são tipicamente associadas com uma cefaléia mais crônica, diária (Sand *et al*, 2003), e não episódica, mas é possível que formas mais leves, subclínicas, desses distúrbios possam causar cefaléias do tipo episódico (Horev *et al*, 2005). No estudo de Peres e colaboradores (Peres *et al*, 2005) não foi demonstrada correlação entre sonolência excessiva diurna e cefaléia. As cefaléias matinais, característica mais importante atribuída à síndrome de apnéia do sono, raramente ocorreu nos pacientes do estudo. O autor não considera provável que apnéia do sono tenha papel importante na cefaléia em obesos (Peres *et al*, 2005). Bigal, em resposta a um comentário sobre seu estudo *Obesity and migraine*;

a population study (Bigal *et al*, 2006c) comenta (Iwasaki, 2007) que obesidade e roncos são fatores de risco independentes para CCD (Scher *et al*, 2003) e que a influência na frequência de migrânea parece ser independente da apnéia do sono. Esta é uma excelente área para mais pesquisas.

Este estudo sugere uma associação independente entre obesidade e cefaléia em crianças e adolescentes. É necessário determinar se é uma relação casual, se algum fator associado com o desenvolvimento da obesidade possa, concomitantemente promover cefaléia, ou se o estilo de vida e comportamento das crianças obesas podem agir como desencadeadores da cefaléia, antecipando o início das cefaléias em indivíduos geneticamente susceptíveis.

Concluindo, a prevalência de cefaléia aumenta de acordo com o IMC em crianças e adolescentes e não há influência da síndrome metabólica ou de suas características (i.e. hipertensão arterial, aumento da circunferência abdominal, níveis séricos elevados de LDL-colesterol, triglicérides e glicose e níveis baixos de HDL-colesterol), quando avaliadas separadamente, na associação entre obesidade e cefaléia nesta faixa etária.

Apesar das evidências sugerirem que obesidade é um fator de risco modificável para a progressão da migrânea, como discutido, ainda não é conhecido se a perda de peso está relacionada com a redução da frequência de cefaléia em anos futuros. Este é um excelente campo para pesquisas futuras.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS*

Alessi MC, Lijnen HR, Bastelica D, Juha-Vague I. Adipose tissue and atherothrombosis. *Pathophysiol Haemost Thromb* 2003;33:290-7.

Battistella PA, Fiumana M, Bertossi E, Battista P, Perakis E, Soriani S. Primary headaches in preschool age children: clinical study and follow-up in 163 patients. *Cephalalgia* 2006; 26:162-171.

Bigal ME, Gironde M, Tepper SJ, et al. Headache prevention outcome and body mass index. *Cephalalgia*. 2006a; 26:445-450.

Bigal ME, Lieberman JN, Lipton RB. Obesity and migraine. A population study. *Neurology* 2006b; 66: 545-550.

Bigal ME, Lipton RB. Obesity is a risk factor for transformed migraine but not chronic-tension type headache. *Neurology* 2006c; 67:252-257.

Bigal ME, Lipton RB, Holland PR, Goadsby PJ. Obesity, migraine and chronic migraine. Possible mechanisms of interaction. *Neurology* 2007a; 68:1851-1861

Bigal ME, Tsang A, Loder E, Serrano D, Reed M, Lipton RB, for the American Migraine Prevalence and Prevention Advisory Group. Body mass index and episodic headaches: a population-based study. *Arch Intern Med* 2007b; 167 (18): 1964-1970.

Bille B. Migraine in school children. A study of the incidence and short-term prognosis, and a clinical, psychological and encephalographic comparison between children with migraine and matched controls. *Acta Paediatr* 1962; 51 (Suppl 136): 1-151.

* as referências estão citadas no texto de acordo com o sistema Harvard, e listadas pela norma de Vancouver, similar à revista *Cephalalgia*

Breslau N, Lipton RB, Stewart WF, Schultz LR, Welch KMA. Comorbidity and migraine and depression. Investigating potential etiology and prognosis. *Neurology* 2003; 60:1308-1312.

Brown WJ, Mishra G, Kenardy J, Dodson A. Relationships between body mass index and well-being in young Australian women. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2000; 24(10):1360-8.

Cavestro C, Rosatello A, Micca G, Ravotto MP, Asteggiano G, Begui E. Insulin metabolism is altered in migraineurs: a new pathogenic mechanism for migraine? *Headache* 2007; 47(10):1436-1442.

Cirillo M, Stellato D, Lombardi C, De Santo NG, Covelli V. Headache and cardiovascular risk factors: positive association with hypertension. *Headache* 1999;39:409-416.

Cook S, Weitzman M, Auinger P, Nguyen M, Dietz WH. Prevalence of a metabolic syndrome phenotype in adolescents. Findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2003; 157: 821-827.

Crespo CJ, Smit E, Troiano RP, Bartlett SJ, Macera CA, Andersen RE. Television watching, energy intake and obesity in US children. Results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2001; 155-360-365.

Dalsgaard-Nielsen T. Some aspects of the epidemiology of migraine in Denmark. *Headache* 1970; 10:14-23.

Deubner DC. An epidemiologic study of migraine and headache in 10-20 year olds. *Headache* 1977; 17:173-80.

Dodick DW, Eross EJ, Parish JM. Clinical, anatomical, and physiologic relationship between sleep and headache. *Headache* 2003; 43: 282-292.

Dubose KD, Stewart EE, Charbonneau SR, Mayo MS, Donnelly JE. Prevalence of the metabolic syndrome in elementary school children. *Acta Paediatrica* 2006; 95: 1005-1011.

Fernández JR, Redden DT, Pietrobelli A, Allison DB. Waist circumference percentiles in nationally representative samples of African-American, European-American, and Mexican-American children and adolescents. *J Pediatr* 2004; 145:439-44.

Fuchs FD, Gus M, Moreira LB, Moreira WD, Gonçalves SC, Nunes G. *J Hum Hypertens* 2003; 17 (11): 787-790.

Genuth S, Alberti KG, Bennett P, Buse J, Defronzo R, Kahn R, et al. Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 2003; 26: 3160-3167.

Giuliano BIC, Caramelli B, Pellanda L, Duncan B, Mattos S, Fonseca FH; Sociedade Brasileira de Cardiologia. I Diretriz de prevenção da aterosclerose na infância e na adolescência. *Arq Bras Cardiol* 2005; 85 Suppl 6: 4-36.

Glueck CJ, Bates SR. Migraine in children: association with primary and familial dyslipoproteinemias. *Pediatrics* 1986;77(3):316-21.

Gus M, Fuchs FD, Pimentel M, Rosa D, Melo AG, Moreira LB. Behavior of ambulatory blood pressure surrounding episodes of headache in mildly hypertensive patients. *Arch Intern Med* 2001; 161 (2): 252-255.

Hansen BC. The metabolic syndrome X. *Ann N Y Acad Sci* 1999; 892:1-24.

Headache Classification Committee of the International Headache Society. Classification and diagnostic criteria for headache disorders (second edition). *Cephalalgia* 2004; 24: 1-160.

Horev A, Wirguin I, Lantsberg L, Ifergane G. a high incidence of migraine with aura among morbidly obese women. *Headache* 2005; 45:936-938.

Iwasaki Y, Ikeda K. To the editor: Obesity and migraine: a population study. *Neurology* 2007; 68: 241; author replay 241.

Keith SW, Wang C, Fontaine KR, Cowan CD, Allison DB. BMI and headache among woman: results from 11 epidemiologic datasets. *Obesity* 2008;16:377-383

Kelishadi, R. Childhood overweight, obesity, and the metabolic syndrome in developing countries. *Epidemiol Rev* 2007; 29: 62-76.

Kruit MC, van Buchem MA, Hofman PA, Bakkers JT, Terwindt GM, Ferrari MD, Launer LJ. Migraine as a risk factor for subclinical brain lesions. *JAMA* 2004; 291:427-34.

Kurth T, Gaziano JM, Cook NR, Logroscino G, Diener HC, Buring JE. Migraine and risk of cardiovascular disease in women. *JAMA* 2006; 296:283-291.

Kurth T. Migraine and ischemic vascular events. *Cephalalgia* 2007; 27: 967-975.

Lee YH, Pratey RE. The evolving role of inflammation in obesity and the metabolic syndrome. *Curr Diab Report* 2005; 5: 70-5.

Lewis DW. Headaches in children and adolescents. *Am Fam Physician* 2002; 65: 625-632.

Lipton RB, Stewart WF, Diamond F, Diamond ML, Reed M. Prevalence and burden of migraine in the United States: data from the American Migraine Study II. *Headache* 2001; 41: 646-57.

Loewinger LE, Young WB. Headache preventives: effect on weight. *Neurology* 2002; 58 (7 Suppl 3); A286.

Maciejek Z, Niezgodzinska A, Pniewski S. Disorders of lipid metabolism in headaches of various etiologies. *Neurol Neurochir Pol.* 1984; 18(6):535-540.

Mattson P. Migraine headache and obesity in women aged 40-74 years: a population-based study. *Cephalalgia* 2007; 27: 877-880.

Millichap JG, Yee MM. The diet factor in pediatric and adolescent migraine. *Pediatr Neurol* 2003; 28: 9-15.

Monastero R, Pipia c, Cepalic AB, Liveri ET, Rosano R, Camarda R, Camarda C. Association between plasma lipid levels and migraine in subjects aged 50 years or greater: preliminary data from the Zabirt Aging Project. *Neurol Sci* 2008; 29 (Suppl 1): S179-S181.

Muiesan ML, Padovani A, Salvetti M, Monteduro C, Poisa P, Bonzi B, Pains A, Cottini E, Agosti C, Castellano M, Rizzoni D, Vignolo A, Agabiti-Rosei E. Headache: prevalence and relationship with office or ambulatory blood pressure in a general population sample (the Vorbano study). *Blood Press* 2006; 15 (1):14-19.

National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion. Overweight and obesity: obesity trends. Available at: <http://www.cdc.gov/nccdphp/dnpa/obesity/trend/maps/index.htm>. Acessado em 01 de março de 2008.

National Cholesterol Education Program. Detection, Evaluation and Treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel): full report. Bethesda, Md: National Institutes of Health; 2001. NIH publication No. 01-3670.

National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Children and Adolescents. The fourth report on the diagnosis, evaluation, and treatment of high blood pressure in children and adolescents. *Pediatrics* 2004; 114 (2 Suppl 4th Report):555-76.

National Institute of Health: Body mass index-for-age percentiles: boys and girls, 2 to 20 years, 5th, 10th, 25th, 50th, 75th, 85th, 90th and 95th percentiles. Disponível em <http://www.cdc.gov/nchs/about/major/nhanes/growthcharts/charts.htm>. Acessado em maio de 2007.

Nieri AB, Bigal ME. Obesidade e cronificação da migrânea: evidências e associações. *Migrêneas cefaléias* 2007; 10(1): 8-18.

Ogden CL, Flegal KM, Carroll MD, et al. Prevalence and trends in overweight among US children and adolescents, 1999-2000. *JAMA* 2002; 288: 1728-1732.

Paiva T, Farinha A, Martins A, Batista A, Guilleminalt C. Chronic headache and sleep disorders. *Arch Intern Med.* 1997; 157:1701-1705.

Peres MFP, Lerário DDG, Garrido AB, Zukerman E. Primary headaches in obese patients. *Arq Neuropsiquiatr* 2005; 63(4):931-933.

Petelin BL, Bigal ME, Tepper SJ, Urakaze M, Sheftell FD, Rapoport AM. Migraine and adiponectin: is there a connection? *Cephalalgia* 2007; 27: 435-446.

Pietrini U, De Luca M, De Santis G. Hypertension in headache patients? A clinical study. *Acta Neurol Scand.* 2005; 112 (4): 259-264.

Pinhas-Hamiel O, Frumin K, Gabis L, Mazor-Aronovich K, Modan-Moses D, Reichman B e Lerner-Geva L. Headaches in overweight children and adolescents referred to a tertiary-care center in Israel. *Obesity (Silver Spring)* 2008; 16 (3):659-663.

Prudenzano MP, Monetti C, Merico L, Cardenali U, Genco S, Lamberti P, Livrea P. The comorbidity of migraine and hypertension. A study in a tertiary care headache centre. *J Headache Pain* 2005; 6(4): 220-222..

Raynero I, Limone P, Ferrero M, Valfre W, Pelissetto C, Rubino E, et al. Insulin resistance is impaired in patients with migraine. *Cephalalgia* 2005;25:593-597.

Sand T, Hagen K, Schrader H. Sleep apnoea and chronic headache. *Cephalalgia* 2003; 23:90-95.

Scher AI, Stewart WF, Liberman J, Lipton RB. Prevalence of frequent headache in a population sample. *Headache* 1998;38: 497-506.

Scher AI, Stewart WF, Ricci JA, Lipton RB. Factors associated with the onset and remission of chronic daily headache in a populational-based study. *Pain* 2003; 106:81-9.

Scher AI, Terwindt GM, Picavet HSJ, Verschure WMM, Ferrari MD, Launer LJ. Cardiovascular risk factors and migraine. The GEM population-based study. *Neurology* 2005; 64: 614-620.

Sillapää M. Changes in the prevalence of migraine and other headaches during the first seven school years. *Headache* 1983; 23: 15-19.

Sorof JM, Turner J, Franco K, Portman RJ. Characteristics of hypertensive children identified by primary care referral compared with school-based screening. *J Pediatr* 2004; 144:485-489.

Speiser PW, Rudolf MCJ, Anhalt H, Camacho-Hubner C, Chiarelli F, Eliakim A, Freemark M, Gruters A, HersHKovitz E, Iuguetti L, Krude H et al. Consensus statement: Childhood obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 1871-1877.

Toyran M, Ozmert E, Yurdakök K. Television viewing and its effect on physical health of school age children. *Turk J Pediatr* 2002; 44(3):194-203.

Wadden TA, Berkowitz RI, Womble LG, et al. Randomized trial of lifestyle modification and pharmacotherapy for obesity. *N Engl J Med*. 2005; 353: 2111-2120.

Wang SJ, Silberstein SD, Patterson S, et al. Idiopathic intracranial hypertension without papiledema: a case-control study in a headache center. *Neurology* 1998; 51: 245-249.

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(7):1303-1306.

Zelissen PM, Koppeschaar HP, Lips CJ, Hackeng WH. Calcitonin gene-related peptide in human obesity. *Peptides* 1991; 12 (4):861-3.

Apêndice

- 1. Projeto da dissertação de mestrado**
- 2. Questionário**
- 3. Termo de consentimento livre e esclarecido**
- 4. Quadro 1: Dados antropométricos e bioquímicos dos pacientes estudados**
- 5. Quadro 2: Características das cefaléias dos pacientes estudados**

Projeto

CEFALÉIAS PRIMÁRIAS E SÍNDROME METABÓLICA EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES OBESOS EM SERVIÇOS DE ENDOCRINOLOGIA PEDIÁTRICA

Projeto da Dissertação de Mestrado de Barbara Guiomar Sales Gomes da Silva, que apresenta ao Colegiado do Mestrado em Neuropsiquiatria, sob a orientação do Professor Marcelo Moraes Valença.

**Barbara Gomes
Recife 2006**

SUMÁRIO

- 1. INTRODUÇÃO**
- 2. HIPÓTESE E OBJETIVO**
- 3. MATERIAL E MÉTODOS**
- 4. CRONOGRAMA**
- 5. ORÇAMENTO**
- 6. ASPECTOS ÉTICOS**
- 7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

1. INTRODUÇÃO

A cefaléia é um problema comum na prática clínica. A etiopatogenia é incerta em muitos casos e a sintomatologia varia de formas leves a graves¹. E nas últimas décadas, a prevalência mundial de obesidade e sobrepeso tem aumentado para proporções epidêmicas, variando de 7% na França a 32% no Brasil. Um total de 16% dos adolescentes nos EUA tem agora sobrepeso. A obesidade contribui para o aumento da mortalidade e morbidade².

Migrânea e obesidade são distúrbios prevalentes na população geral, mas há pouco conhecimento sobre sua associação³. Dado a alta prevalência de obesidade e de migrânea na população americana, há um maior interesse na relação entre essas duas condições⁴.

Um estudo brasileiro² mostrou que cefaléias primárias são muito comuns e incapacitantes em obesos. Foi evidenciada cefaléia crônica diária em 12,2% dos obesos, enquanto que a prevalência em estudos populacionais não é maior que 6%.

Em um estudo populacional foram entrevistados 30215 participantes e identificados os migranosos. O IMC não foi associado com a prevalência de migrânea, mas foi associado com a freqüência das crises. No grupo com peso normal, só 4,4% apresentavam dor de 10-15 dias por mês. Este percentual aumentou para 5,8% no grupo com sobrepeso, 13,6% nos obesos e 20,7% no grupo dos obesos mórbidos. A proporção dos pacientes com dor intensa também aumentou significativamente com o IMC⁵.

Em outro estudo, foi mostrado que obesidade é um fator de risco mais forte para migrânea crônica do que para cefaléia do tipo tensional crônica. Para migrânea crônica, a prevalência variou de 0,9% no grupo com peso normal, para 1,2% no grupo com sobrepeso, 1,6% nos obesos e 2,5% nos obesos mórbidos⁶.

Mattson P³, porém, realizou um estudo populacional com mulheres entre 40 e 74 anos com o objetivo de estudar a associação entre migrânea e obesidade e não achou esta relação. As características dos ataques migranosos não estavam correlacionadas

com o índice de massa corpórea (IMC) e não diferiram entre pacientes obesas e não obesas com migrânea ativa.

Migrânea tem sido associada a distúrbios psiquiátricos, mais frequentemente a depressão e ansiedade e distúrbios do humor e ansiedade são fortemente associados à obesidade. Tietjen⁴ evidenciou que na população à procura de atendimento médico para cefaléia, tanto depressão quanto ansiedade era mais comum em obesos. Neste estudo, a maior frequência da cefaléia e a piora da incapacidade produzida pela dor foram associadas com o aumento do IMC mais significativamente nos pacientes com depressão. Há evidências crescentes que existem monoaminas e peptídeos (incluindo serotonina, dopamina, norepinefrina, neuropeptídeo Y e CRH) influenciando depressão, ansiedade, migrânea e regulação de peso corporal, que podem servir como ligação neurobiológica.

Os mecanismos das inter-relações da frequência da cefaléia e da obesidade são complexos e ainda não completamente explicados. A obesidade é reconhecida como um estado pró-inflamatório e pró-trombótico. Adipócitos secretam uma variedade de citocinas, incluindo interleucina 6 (IL-6) e fator de necrose tumoral α (TNF α). Marcadores de inflamação, incluindo leucócitos, IL-6, TNF α e proteína C reativa são aumentados na obesidade. Ainda, a obesidade está associada com um aumento nos macrófagos do tecido adiposo, que também participam do processo inflamatório através da elaboração de citocinas. Níveis do peptídeo relacionado ao gene da calcitonina (CGRP) também são elevados em obesos, particularmente em mulheres, e a ingestão de gordura pode estar associada com um aumento da secreção de CGRP. Isto pode ser importante na migrânea já que o CGRP é um importante mediador pós-sináptico da inflamação na migrânea trigeminovascular⁵.

Dois fatores de confusão podem ser Pseudotumor cerebral e Síndrome da Apnéia do Sono, que são associadas com obesidade e cefaléia, porém essas condições são tipicamente associadas com uma cefaléia mais crônica do que episódica⁷. Em estudo recente² sobre cefaléia primária em obesos não houve relação da cefaléia com a Escala de Sono Epworth – a cefaléia matinal, característica mais importante da cefaléia da síndrome da apnéia do sono, raramente ocorreu nestes

pacientes. Não é provável que os distúrbios da apnéia do sono tenham papel importante na cefaléia dos pacientes obesos.

Aproximadamente 4% da população adulta apresenta 15 dias ou mais por mês de cefaléia (cefaléia crônica diária). Os dois tipos mais prevalentes são a migrânea crônica e a cefaléia tipo tensional crônica. Em um estudo populacional para identificar fatores de risco para incidência, prevalência e remissão de cefaléia crônica diária, a obesidade tendeu a associar-se com a cefaléia crônica diária e foi preditor de sua incidência no seguimento. A obesidade foi um fator de risco para o desenvolvimento da cefaléia crônica diária. Não há estudos na população pediátrica⁸.

Outro estudo mostrou que obesidade foi a variável de mais forte associação com a cronificação de pacientes com cefaléia episódica. Neste estudo, pacientes obesos desenvolveram cefaléia crônica diária em uma frequência 5,53 vezes maior quando comparados com pacientes não obesos com cefaléia⁹.

Apesar de a migrânea progredir em alguns indivíduos, não progride na maioria. Migrânea é mais bem entendida como um distúrbio crônico com manifestações episódicas, progressiva em alguns indivíduos. Portanto, identificar fatores de risco para sua progressão tem sido uma prioridade muito importante na saúde pública. Se pacientes de risco podem ser identificados, podem ser estudadas intervenções preventivas¹⁰.

A obesidade é um fator modificável, e a diminuição do peso deve ser explorada como modalidade terapêutica potencial no cuidado da cefaléia⁷. São necessários, porém, estudos para saber se a perda de peso em obesos diminuiria a velocidade de progressão da cefaléia⁸.

Quase dois terços dos adultos nos EUA e um percentual crescente da população mundial tem sobrepeso ou obesidade como definida pela Organização Mundial de Saúde. A obesidade tem sido reconhecida como um importante fator de risco para Diabetes Mellitus tipo 2, hipertensão e dislipidemia. Os efeitos metabólicos adversos do excesso de gordura corporal aceleram a aterogênese e aumentam o risco de doença arterial coronariana, acidente vascular cerebral e morte precoce⁷.

A possível associação da cefaléia com distúrbios cardiovasculares é uma questão antiga. Em 1913, T.C. Janeway relatou que hipertensão e cefaléia estavam associadas¹¹.

Alguns estudos evidenciam que migrânea com aura em mulheres pode estar associada com maior risco de doença arterial coronariana¹². Liew¹² mostrou que na população australiana de idade mais avançada uma história de migrânea com aura (mas não sem aura) em mulheres foi possivelmente associada com um risco duas vezes maior, não-significativo ($p=0,11$), de morte coronariana.

Há evidência substancial que migrânea pode aumentar o risco relativo de acidente vascular cerebral¹³, mas a relação entre migrânea e doença arterial coronariana é menos clara. O *Women's Health Study*, um grande estudo prospectivo, relatou que migrânea com aura estava associada com um aumento do risco relativo de eventos coronarianos¹⁴.

A obesidade têm tornado-se um problema comum para os profissionais que cuidam da população pediátrica¹⁵.

Em adultos é bem estabelecido que a adiposidade abdominal medida pela circunferência abdominal é associada com maior risco cardiovascular, dislipidemia e Diabetes Mellitus tipo 2, independente da adiposidade geral, e que a circunferência abdominal é um melhor preditor de doença arterial coronariana, hipertensão, dislipidemia e resistência insulínica do que o IMC (índice de massa corpórea)¹⁶.

Não existem estudos em crianças e adolescentes que relacionem obesidade e cefaléia.

2. HIPÓTESE E OBJETIVO:

Crianças e adolescentes obesos têm cefaléia mais frequentemente que crianças e adolescentes com peso normal.

O objetivo do estudo é avaliar a presença de cefaléia em crianças e adolescentes obesos e compara-los com crianças e adolescentes na faixa de peso normal. Também será feita correlação de fatores de risco cardiovasculares e cefaléia nestes pacientes.

3. MÉTODOS:

Será realizado um estudo de caso-controle para analisar se a prevalência de cefaléia em crianças e adolescentes obesos é maior do que em crianças e adolescentes de peso na faixa normal.

Serão avaliados os pacientes com obesidade ou sobrepeso, com idade de 4 a 15 anos, que se apresentarem no Ambulatório de Endocrinologia Pediátrica do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco e no Ambulatório de Endocrinologia Pediátrica da Policlínica Santa Clara em Recife-PE, no período de 01 de outubro de 2007 a 31 de dezembro de 2007.

Avaliação física:

Serão avaliados peso, altura, medida da circunferência abdominal e pressão arterial e calculado o índice de massa corporal (peso em kg/altura²em metros).

Serão categorizados com tendo obesidade (percentil de IMC > 95), sobrepeso (percentil de IMC entre 85 e 95) e peso normal (IMC < P₈₅).

Serão categorizados com hipertensos os pacientes com pressão arterial sistólica ou diastólica acima do percentil 95 para idade de acordo com “The Fourth Report on the diagnosis, evaluation and treatment of high blood pressure in children and adolescents (National Institute of Health, 2005)”.

Uma entrevista estruturada será feita utilizando com detalhada documentação da cefaléia, tentando classificá-la em um dos fenótipos da classificação de cefaléia pela *International Headache Society*^{17,18}. As características da cefaléia coletadas serão lateralidade, localização, intensidade, qualidade da dor, duração das crises, tempo de cefaléia, sintomas associados, fatores agravantes ou atenuantes, e história familiar de cefaléia. Para cada paciente com história de cefaléia será fornecido um diário para coleta de informações sobre a cefaléia por um mês.

Serão realizadas dosagens séricas de colesterol total, LDL, HDL, triglicérides e glicemia após jejum de 12 horas.

Hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia serão diagnosticadas quando as medidas séricas de colesterol total, LDL, HDL e triglicérides estiverem acima dos

valores desejáveis para crianças e adolescente recomendados pela Sociedade Brasileira de Cardiologia – Departamento de Aterosclerose.

Glicemia acima de 100mg/dl é considerada glicemia de jejum alterada.

A coorte de controles serão pacientes dos mesmos ambulatórios citados anteriormente com peso na faixa normal, encaminhados para a endocrinologia por suspeita de distúrbios endócrinos do crescimento e da puberdade nos quais foram diagnosticados variações normais, e que já tinham exames laboratoriais (glicemia de jejum e lípidos) quando chegaram ao nosso ambulatório.

Após um estudo piloto com 58 pacientes, foi calculada que prevalência esperada de cefaléia nas crianças e adolescentes obesos era de aproximadamente 50% contra 25% nas crianças com peso na faixa normal. Feito cálculo do tamanho da amostra de acordo com o estudo piloto que evidenciou que, em um caso-controle 2:1, o “n” deve ser de 100 pacientes obesos (doentes) e 50 pacientes dentro da faixa normal de peso (não-doentes).

4. CRONOGRAMA

	Revisão bibliográfica	Coleta de dados	Desenvolvimento da dissertação	Defesa da tese
Março 2006	X			
Abril 2006	X			
Mai 2006	X			
Junho 2006	X			
Julho 2006	X			
Agosto 2006	X			
Setembro 2006	X			
Outubro 2006	X			
Novembro 2006	X			
Dezembro 2006	X			
Janeiro 2007	X	X		
Fevereiro 2007	X	X		
Março 2007	X	X		
Abril 2007	X	X		
Mai 2007		X		
Junho 2007		X		
Julho 2007		X		
Agosto 2007		X	X	
Setembro 2007		X	X	
Outubro 2007			X	
Novembro 2007			X	
Dezembro 2007			X	
Janeiro 2008			X	
Fevereiro 2008				X

5. ORÇAMENTO:

Papel ofício – R\$ 50,00

Tinta para impressão – R\$150,00

Xérox – R\$ 50,00

Internet – R\$ 90,00/ mês

Total com Internet: R\$ 2410,00

Obs₁: as despesas descritas serão pagas pelo pesquisador

Obs₂: os exames laboratoriais serão financiados pelo Hospital das Clínicas e pela Policlínica Santa Clara, porém serão coletados dados de pacientes já com exames ou que os exames tenham sido solicitados para avaliação clínica independente do projeto. Nenhum exame laboratorial será solicitado apenas para o projeto.

6. ASPECTOS ÉTICOS:

A pesquisa terá início após aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa envolvendo Seres Humanos do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco. Será solicitado o consentimento do responsável pela criança, após leitura e esclarecimento verbal pelo pesquisador de possíveis dúvidas sobre a natureza do estudo. Nos casos em que o responsável seja analfabeto será realizada a leitura do termo de consentimento com a presença de uma testemunha que também assinará o termo.

Riscos:

Não haverá qualquer risco adicional para o paciente, pois o exame físico e os exames laboratoriais que serão feitos já fazem parte da rotina clínica da endocrinologia pediátrica para qualquer paciente acima do peso, fazendo ou não parte do projeto.

Benefícios:

Os pacientes terão o benefício de ter o diagnóstico de sua cefaléia e encaminhados para um especialista para que sejam tomadas medidas preventivas quanto à progressão para cronicidade.

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. Cirillo M, Stellato D, Lombardi C, De Santo NG, Covelli V. Headache and Cardiovascular Risk Factors: Positive Association With Hypertension. *Headache* 1999; 39:409-416
2. Peres MFP, Lerário DDG, Garrido AB, Zukerman E. Primary Headaches in Obese Patients. *Arq Neuropsiquiatr* 2005; 63(4):931-933
3. Mattson P. Migraine headache and obesity in women aged 40-74 years: a population-based study. *Cephalalgia* 2007; 27:877-880.
4. Tietjen GE, Peterlin BL, Brandes JL, Hafeez F e cols. Depression and anxiety: Effect on the Migraine-Obesity Relationship. *Headache* 2007; 47:866-875
5. Bigal ME, Lieberman JN, Lipton RB. Obesity and migraine. A population study. *Neurology* 2006; 66:545-550.
6. Bigal ME, Lipton RB. Obesity is a risk factor for transformed migraine but not chronic tension-type headache. *Neurology* 2006; 67: 252-257.
7. Horev A, Wirguin I, Lantsberg L, Ifergane G. A high incidence of migraine with aura among morbidly obese women. *Headache* 2005; 45:936-938.
8. Scher AI, Stewart WF, Ricci JA, Lipton RB. Factors associated with the onset and remission of chronic daily headache in a population-based study. *Pain* 2003; 106: 81-89
9. Scher AI, Lipton RB, Stewart W. Risk factors for chronic daily headache. *Curr Pain Headache Report* 2002; 6: 486-91

-
10. Bigal ME, Lipton RB. Modifiable Risk Factors for Migraine Progression. *Headache* 2006; 46: 1334-1343
 11. Janeway TC. A clinical study of hypertensive cardiovascular disease. *Arch Intern Med* 1913; 12:755-798
 12. Liew G, Wang JJ, Mitchell P. Migraine and coronary heart disease mortality: a prospective cohort study. *Cephalalgia* 2007; 27(4): 368-71
 13. Diener HC, Kurth T. Is migraine a risk factor for stroke? *Neurology* 2005; 64:1496-7
 14. Kurth T, Gaziano JM, Cook NR, Logroscino G, Diener HC, Buring JE. Migraine and risk of cardiovascular disease in women. *JAMA* 2006; 296:283-91
 15. Viner R, Nicholls D. Managing obesity in secondary care: a personal practice. *Arch Dis Child* 2005; 90:385-390.
 16. Lee S, Bacha F, Arslanian SA. Waist circumference, blood pressure and lipid components of the metabolic syndrome. *J Pediatr* 2006; 149: 809
 17. Headache Classification Committee of the International Headache Society. Classification and diagnostic criteria for headache disorders, cranial neuralgias and facial pain. *Cephalalgia* 1988; 8: 1-96
 18. Headache Classification Committee of the International Headache Society. Classification and diagnostic criteria for headache disorders (second edition). *Cephalalgia* 2004; 24: 1-160.

Questionário

PROTOCOLO DE INVESTIGAÇÃO CEFALÉIA E SÍNDROME METABÓLICA EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES

NÚMERO		REGISTRO	
NOME			
TELEFONE CONTATO			
DATA DE NASCIMENTO		IDADE	
SEXO		PROCEDÊNCIA H	
ALTURA		PERCENTIL	
PESO		PERCENTIL	
IMC		PERCENTIL	
CINTURA ABDOMINAL		PERCENTIL	
P. ARTERIAL SISTÓLICA		PERCENTIL	
P. ARTERIAL DIASTÓLICA		PERCENTIL	
TRIGLICERÍDEOS		PERCENTIL	
COLESTEROL TOTAL		PERCENTIL	
LDL		PERCENTIL	
HDL		PERCENTIL	
GLICEMIA JEJUM			
CEFALÉIA	SIM <input type="checkbox"/>	NÃO <input type="checkbox"/>	
SÍNDROME PERIÓDICA	SIM <input type="checkbox"/>	NÃO <input type="checkbox"/>	

CEFALÉIA:

Número de crises: < 5; 5 a 10; > 10

Quantas crises por mês:

Duração:

Uni ou bilateral:

Pulsátil ou não:

Intensidade da dor: leve, moderada, grave

Piora com o esforço: sim ou não

Náuseas e/ou vômitos: sim ou não

Fotofobia:

Fonofobia:

Termo de consentimento livre e esclarecido

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

PARTICIPAÇÃO EM PESQUISA DE MESTRADO

PÓS-GRADUAÇÃO EM NEUROPSIQUIATRIA E CIÊNCIAS DO COMPORTAMENTO

MESTRANDA: DRA BARBARA GUIOMAR SALES GOMES DA SILVA

ORIENTADOR: PROF. MARCELO MORAES VALENÇA

LOCAL: HOSPITAL DAS CLÍNICAS - UFPE e POLICLÍNICA SANTA CLARA

PROJETO: CEFALÉIA E SÍNDROME METABÓLICA EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES

Seu filho (ou filha) está sendo convidado para participar do meu projeto de pesquisa de mestrado.

Objetivo: Será feita uma pesquisa para analisar se a presença de dor de cabeça em crianças com peso acima do normal é maior do que nas crianças com peso dentro da faixa normal.

Descrição do estudo: O pesquisador avaliará peso, altura, medida da cintura, medida da pressão arterial, glicose de jejum, colesterol total, LDL, HDL (que são os tipos de colesterol) e triglicérides do sangue em jejum para estudar se essas medidas têm relação com a presença de dor de cabeça. Vai ser perguntado se a criança tem dor de cabeça e como esta dor de cabeça se apresenta: quantas vezes no mês, se é forte ou fraca, se é de um ou dois lados da cabeça, se ela sente alguma outra coisa junto com a dor. Se a criança ou adolescente tiver dor de cabeça, será dado um diário para que ela (junto com a mãe) faça um "x" nos dias em que tiver dor e será encaminhada para um especialista em dor de cabeça para avaliação.

Riscos: Não haverá qualquer risco adicional para o paciente, pois o exame físico e os exames de sangue que serão feitos já fazem parte da rotina clínica da endocrinologia pediátrica para qualquer paciente acima do peso, fazendo ou não parte do projeto.

Benefícios: Os pacientes terão o benefício de ser investigado o que esta causando a sua dor de cabeça e encaminhados para um especialista para que seja tratada, se necessário, e conhecer o que pode ser feito para não ter muitas crises de dor.

Confidencialidade: não será usado o nome da criança no trabalho ou na sua publicação. Todos os dados são confidenciais.

Participação voluntária: o paciente não é obrigado a participar do estudo e não receberá qualquer pagamento pela sua participação

Despesas: não haverá qualquer despesa para o paciente, o trabalho será realizado durante a consulta médica no Ambulatório de Endocrinologia Pediátrica.

NOME: _____

IDADE:

NÚMERO NO PROJETO:

ASSINATURA DA MÃE OU RESPONSÁVEL: _____

PESQUISADOR: _____

TESTEMUNHAS : 1 – _____

2 - _____

Quadro 1: Dados antropométricos e bioquímicos de todos os pacientes estudados															
Identificação	Idade em anos	Gênero	MC	Classificação nutricional	Percentil da estatura z-scored	Percentil da PAS	Percentil da PAD	TG	CT	LDL	HDL	Glicemia	Presença de diabetes	Presença de síndrome periodontal	
1	8,58	M	28,9	obesidade	> 90	96,8 99	< 90	109,5	139,1	77	40,3	83,2	sim	não	
2	12,5	M	31,4	obesidade	> 90	< 90	< 90	193,2	145,3	70	36,3	77,4	sim	não	
3	11,08	M	31,8	obesidade	> 90	96,8 98	96,8 99	139,7	150,3	80	44,4	103,7	sim	não	
4	9,08	F	29,4	obesidade	> 90	< 90	< 90	219,8	189,3	120	36,2	59,6	não	não	
5	4,75	F	21,9	obesidade	> 90	< 90	50,9 95	76,2	168	115	39,2	102	não	não	
6	9,75	F	19,19	obesidade	> 90	< 90	< 90	102	231	154	57	78	não	não	
7	9,33	F	15,64	obesidade	> 90	< 90	< 90	sem registro	sem registro	sem registro	sem registro	sem registro	sim	não	
8	7,5	M	28,2	obesidade	> 90	96,8 99	< 90	125	215	148	40	77	sim	não	
9	12,17	M	26,81	obesidade	> 90	< 90	96,8 99	25	117	78	34	96	não	não	
10	11,83	F	29,3	obesidade	> 90	< 90	< 90	240	184	106	sem registro	78	sim	não	
11	6,42	M	19,52	obesidade	> 90	< 90	< 90	42	223	157	58	76	não	não	
12	15	F	34,4	obesidade	> 90	> 99	< 90	245,8	185,1	sem registro	sem registro	102,8	sim	não	
13	7,08	F	19,75	obesidade	> 90	< 90	96,8 99	80,6	144,2	89	16	81,9	não	não	
14	6,58	F	21,36	obesidade	> 90	< 90	< 90	335	236	sem registro	sem registro	sem registro	sim	não	
15	12,5	F	22,31	obesidade	> 90	< 90	< 90	98	219	157	43	84	sim	não	
16	5,42	F	17,8	obesidade	> 90	< 90	< 90	228	219	138	36	sem registro	não	não	
17	7,08	M	23,85	obesidade	> 90	< 90	< 90	98	124	sem registro	sem registro	79	não	não	
18	13,83	M	18,1	obesidade	50,9 75	< 90	< 90	49	138	sem registro	sem registro	88	não	não	
19	10,83	F	20,95	obesidade	> 90	< 90	< 90	106	207	125	51	95	sim	não	
20	8	F	22,95	obesidade	> 90	< 90	< 90	33	166	113	45	82	não	não	
21	12,5	M	31,6	obesidade	> 90	90,8 95	90,8 95	128,2	223,8	149	49,4	sem registro	não	não	
22	8,58	F	21,63	obesidade	> 90	< 90	< 90	42,9	115	63	44	78,8	sim	não	
23	14,33	F	37,8	obesidade	> 90	96,8 99	< 90	53,7	169	101	51	81	sim	não	
24	9,17	F	18,9	obesidade	> 90	< 90	< 90	77	190	131	44	84	não	não	
25	9,5	M	20,83	obesidade	> 90	< 90	< 90	70	213	sem registro	sem registro	83	não	não	
26	10,75	M	17,16	obesidade	> 90	< 90	90,8 95	76	216	136	54	50	não	não	
27	10,08	M	16,14	obesidade	> 90	< 90	< 90	100	144	75	39	57	não	não	
28	8,92	F	23,75	obesidade	sem registro	< 90	< 90	79	142	82	48	71	sim	não	
29	8,08	F	18,09	obesidade	> 90	< 90	< 90	75	169	135	39	82	não	não	
30	13,17	F	19,26	obesidade	> 90	< 90	< 90	93	265	200	46	sem registro	não	não	
31	8,42	M	20,37	obesidade	> 90	< 90	< 90	61	178	121	45	81	não	não	
32	5,75	F	14,14	obesidade	sem registro	< 90	< 90	47	114	60	49	75	não	não	
33	8,17	M	17,33	obesidade	> 90	< 90	< 90	61	166	115	39	80	não	não	
34	7,17	F	21,82	obesidade	76,8 89	< 90	< 90	47	100	48	53	76	não	não	
35	14,5	M	27,43	obesidade	> 90	< 90	< 90	156	147	82	33	87	não	não	
36	13,42	M	23,92	obesidade	> 90	< 90	< 90	61	208	175	50	50	sim	não	
37	8	F	15,36	obesidade	> 90	< 90	< 90	sem registro	sem registro	sem registro	sem registro	87	sim	sim	
38	8,75	F	20,22	obesidade	sem registro	< 90	< 90	70	sem registro	sem registro	38	sem registro	não	sim	
39	8,08	M	16,79	obesidade	> 90	< 90	< 90	38	183	121	52	72	não	não	
40	9,5	M	24,3	obesidade	> 90	< 90	< 90	200	178	108	32	84	sim	não	
41	11,08	F	27,76	obesidade	> 90	< 90	< 90	112	151	89	39	88	sim	não	
42	12,42	F	29,61	obesidade	sem registro	< 90	< 90	130	190	124	40	98	sim	não	
43	7,42	M	19,22	obesidade	> 90	< 90	< 90	67	165	111	40	79	sim	não	
44	11,42	M	21,44	obesidade	76,8 89	< 90	< 90	119	158	104	30	97	não	não	
45	12,25	M	22,6	obesidade	> 90	< 90	< 90	148	162	87	45	87	não	não	
46	12,83	M	19,47	obesidade	> 90	< 90	< 90	69	137	81	42	91	não	não	
47	13,75	M	22,7	obesidade	> 90	< 90	< 90	46	126	90	28	sem registro	sim	não	
48	10	M	24,62	obesidade	> 90	96,8 99	< 90	109	181	131	47	88	não	não	
49	13,58	M	34,46	obesidade	> 90	96,8 99	< 90	121	156	96	36	88	sim	não	
50	9,5	F	19,22	obesidade	> 90	< 90	< 90	74	170	104	51	85	não	não	

Quadro 1: Dados antropométricos e bioquímicos de todos os policiais estudados (continuação)														
Identificação	Idade em anos	Gênero	IMC	Classificação nutricional	Percentil da estatura abdominal	Percentil de PAI	Percentil de PAO	TG	CT	LDL	HDL	Glicemia	Presença de estresse oxidativo	Presença de estresse oxidativo
51	13,58	M	25,28	obesidade	> 90	99	< 90	151	235	158	39	85	não	não
53	9,58	F	24,7	obesidade	> 90	< 90	56,8 3,99	162	168	98	41	79	não	não
54	12,33	F	21,19	obeso normal	> 90	< 90	< 90	117	110	117	37	83	sim	sim
55	12,83	M	12,33	obeso normal	> 90	< 90	< 90	37	137	69	50	72	não	não
56	7,93	M	18,93	obeso normal	> 90	< 90	< 90	92	232	142	57	78	não	não
58	12,11	F	16,42	obeso normal	78 e 89	< 90	< 90	51	165	102	28	72	não	não
59	10,33	M	20,95	obeso normal	> 90	95 e 99	90 e 99	193	185	190	49	85	não	não
60	8,93	F	15,94	obeso normal	> 90	sem registro	sem registro	sem registro	sem registro	sem registro	sem registro	sem registro	não	não
61	9,42	F	23,25	obesidade	> 90	< 90	< 90	119	213	153	36	70	sim	sim
62	11,92	M	17	obeso normal	> 90	< 90	< 90	34	131	91	33	74	não	não
63	10,17	F	14,56	obeso normal	> 90	< 90	< 90	45	170	113	50	89	não	não
64	12,58	M	16,06	obesidade	> 90	< 90	< 90	sem registro	sem registro	sem registro	sem registro	não	não	não
66	11,67	F	23,46	obeso normal	> 90	96 e 99	< 90	70,4	201,4	132	54,9	93,2	sim	sim
67	4,17	F	21,7	obesidade	< 90	< 90	90 e 95	203,5	229	139	60,5	sem registro	não	não
68	11,42	F	21,74	obeso normal	> 90	< 90	< 90	84	140	83	41	78	não	não
69	6,67	F	21,6	obesidade	> 90	< 90	< 90	50	140	86	42,7	102,4	sim	não
70	11	F	21,11	obeso normal	> 90	< 90	< 90	83	178,3	104	57,5	97	não	não
71	9,08	F	23,25	obesidade	> 90	< 90	< 90	83	114	sem registro	sem registro	sem registro	não	não
72	10	M	15,87	obeso normal	> 90	< 90	< 90	60	148	sem registro	sem registro	sem registro	não	não
73	7,17	F	18,14	obeso normal	> 90	< 90	< 90	61	168	101	55	83	sim	sim
74	4,5	M	16,9	obeso normal	> 90	< 90	< 90	155	212	157	45	74	não	não
75	16,17	F	37	obesidade	> 90	< 90	< 90	155	301	137	43,1	91,8	sim	sim
76	7,25	M	37,19	obesidade	> 90	< 90	< 90	109,6	169	52	54,2	88,3	sim	não
77	11,17	F	28,67	obesidade	> 90	< 90	< 90	172,4	164,4	93	36,5	105,8	não	não
78	8,92	M	25,42	obesidade	> 90	< 90	< 90	sem registro	sem registro	sem registro	sem registro	não	não	não
79	9,92	M	19,1	obesidade	> 90	< 90	< 90	95,3	130,5	78	24	58,4	sim	não
80	9,75	F	25,2	obesidade	> 90	< 90	< 90	sem registro	sem registro	sem registro	sem registro	sem registro	não	não
81	7,5	M	27,55	obesidade	< 90	90 e 95	< 90	120,3	141,2	80	41,9	89	não	não
82	11,58	M	16,54	obeso normal	> 90	< 90	< 90	50	165	82	74	83	sim	não
83	5,17	F	19,59	obesidade	> 90	< 90	< 90	92	135	65,6	50	75	não	não
84	10,5	F	17,96	obeso normal	> 90	< 90	< 90	79	158	193	41	78	sim	não
85	14	F	33,7	obesidade	> 90	< 90	< 90	303	235	131	sem registro	83	não	não
86	14,67	M	42,88	obesidade	> 90	< 90	90 e 95	110	119,9	73	24,6	92	sim	não
87	10,08	M	21,54	obeso normal	> 90	< 90	< 90	142	203	130	45	82	não	não
88	8,33	M	21,07	obesidade	> 90	< 90	< 90	140	161,9	99	35,4	54,7	não	não
89	10	F	20,76	obeso normal	> 90	< 90	< 90	111	144,9	94	28,7	99	não	não
90	9,67	F	21,88	obeso normal	sem registro	sem registro	< 90	103	116	100	36	77	sim	não
91	9,92	M	19,01	obeso normal	> 90	90 e 95	< 90	55	173	104	57	103	não	não
93	8,08	F	20,89	obesidade	< 90	< 90	< 90	82	183	119	48	84	não	não
94	7,58	F	17,09	obeso normal	> 90	< 90	90 e 95	41	193	141	45	69	sim	não
95	4,93	F	18,06	obesidade	> 90	< 90	< 90	153	175	117	32	77	não	não
96	8,83	F	18,7	obeso normal	sem registro	< 90	< 90	144	162	162	49	84	sim	não
97	5,3	M	17,85	obeso normal	> 90	< 90	< 90	145	182	95	49	84	sim	não
98	12,92	M	21,12	obeso normal	> 90	95 e 99	< 90	251	281	sem registro	sem registro	sem registro	não	não
99	9,92	F	27,1	obeso normal	> 90	< 90	< 90	59	125	81,4 3	32	79	não	não
100	6,25	F	23	obesidade	> 90	< 90	< 90	184,2	166	sem registro	sem registro	sem registro	sim	não
101	12,75	M	30,71	obesidade	> 90	< 90	< 90	142,9	155,2	93	33,8	100	não	não
102	9,67	M	21,04	obeso normal	76 e 89	< 90	< 90	62,9	197,5	109	70	95	sim	não

Quadro 1. Dados antropométricos e bioquímicos de todos os pacientes estudados (continuação)

Identificação	Idade em anos	Sexo	IMC	Classificação nutricional	Percentil da altura abdominal	Percentil da PAII	Percentil da PAJO	TG	CT	LDL	HDL	Glicemia	Presença de diabetes	Presença de síndrome metabólica	
103	11,5	M	24,07	obesidade	50 a 75	< 90	< 90	61,1	161	100	sem registro	76,8	sim	não	
104	15,92	F	34,23	obesidade	> 90	< 90	< 90	220	243	150	49	7,9	sim	não	
105	8,57	F	23,3	obesidade	> 90	< 90	< 90	157	192	115	69	7,9	sim	não	
106	15,92	M	30,15	obesidade	> 90	< 90	< 90	130	162,5	96	40,5	88,7	sim	não	
107	9,59	F	22,78	sobrepeso	> 90	< 90	< 90	122	216	144	47	8,8	não	não	
108	7,59	F	14,34	sem registro	> 90	< 90	< 90	72	223	145	63	8,9	não	não	
109	9,92	F	21,97	sobrepeso	> 90	< 90	< 90	99	209	144	45	8,7	não	não	
110	9,92	F	24,45	obesidade	> 90	< 90	< 90	98 a 99	120	189	134	41	8,7	não	não
111	7,93	F	21,65	obesidade	sem registro	90 a 95	< 90	395	162	46	37	7,5	sim	não	
112	10,83	F	24,29	obesidade	> 90	< 90	90 a 95	98	169	101	48	8,2	sim	não	
113	14,92	M	35,4	obesidade	> 90	sem registro	sem registro	134,4	133,6	67	40,2	111,3	não	não	
114	11,83	F	29,2	obesidade	> 90	sem registro	sem registro	156	179	114	34	8,1	sim	não	
115	10,97	F	26,5	obesidade	> 90	sem registro	sem registro	180	180	100	42	8,3	não	não	
116	11,92	M	23,21	sobrepeso	> 90	< 90	< 90	114	114	75	30	8,2	sim	não	
117	12,92	M	19,4	sem registro	> 90	< 90	< 90	75	202	114	132	10,1	sim	não	
118	12,92	M	20,04	sem registro	> 90	90 a 95	< 90	169	145	65	49	8,1	não	não	
119	12,92	M	18,2	sem registro	50 a 75	< 90	< 90	111	145	145	41	8,1	não	não	
120	7,59	F	15,21	sobrepeso	50 a 75	< 90	< 90	111	152	136	41	8,5	não	não	
121	8,58	M	22,16	sem registro	> 90	90 a 95	< 90	sem registro	sem registro	sem registro	sem registro	sem registro	não	não	
122	8,58	F	31	obesidade	> 90	96 a 99	90 a 95	120,8	170,8	107	39,4	54,3	não	não	
123	7,92	M	17,86	sem registro	> 90	< 90	< 90	49	179	107	62	8,0	não	não	
124	10,5	F	16,95	sem registro	> 90	< 90	< 90	46	155	101	45	8,9	não	não	
125	12,58	F	28,9	obesidade	> 90	< 90	< 90	64,9	99,1	55	30,9	99,9	sim	não	
126	15,58	M	40,4	obesidade	> 90	< 90	< 90	73	169	115	39	5,5	sim	não	
127	9,75	F	30,26	obesidade	> 90	< 90	< 90	64	174	102	32	7,5	sim	não	
128	12,33	F	24,03	sobrepeso	> 90	< 90	90 a 95	53	184	131	42	7,5	sim	não	
129	13,42	F	24,37	sobrepeso	> 90	90 a 95	< 90	58	159	102	45	9,0	sim	não	
130	15,42	F	38,37	obesidade	> 90	< 90	< 90	116,9	149	94	32,1	95,6	não	não	
131	8	F	20,29	sobrepeso	50 a 75	< 90	< 90	68,6	122,5	72	37,3	90,4	não	não	
132	8,33	M	20,29	obesidade	> 90	< 90	< 90	87	135	75	42	7,7	sim	não	
133	8,17	F	23,31	obesidade	> 90	< 90	< 90	69	157	110	33	5,0	sim	não	
134	9,57	F	18,79	sem registro	sem registro	< 90	90 a 95	227	152	62	44	7,8	sim	não	
135	12,58	F	23,77	obesidade	> 90	< 90	90 a 95	61,8	143	53,6	37	91,5	não	não	
136	13,58	M	31,7	obesidade	> 90	< 90	< 90	sem registro	sem registro	sem registro	sem registro	sem registro	não	não	
137	7,5	F	18,41	sobrepeso	> 90	< 90	< 90	64	146	76	67	7,9	não	não	
138	6,57	F	19,78	obesidade	> 90	< 90	< 90	75	182	110	57	8,8	não	não	
139	7,09	F	21,27	obesidade	> 90	< 90	96 a 99	101	181	110	57	8,8	não	não	
140	8,25	M	29,09	obesidade	> 90	< 90	< 90	155	145	95	45	9,5	sim	não	
141	10,33	F	27,6	obesidade	> 90	< 90	< 90	111,1	153,3	99	32,1	85,2	não	não	
142	9,17	M	19,4	sobrepeso	76 a 89	90 a 95	< 90	77,1	150	89	46	8,5	não	não	
144	8,17	F	21,93	obesidade	sem registro	< 90	< 90	75	151	99	37	8,7	não	não	
145	7,08	F	26,33	obesidade	> 90	< 90	< 90	261	148	63	33	8,1	sim	não	
146	15,08	M	30,94	obesidade	50 a 75	< 90	< 90	215,1	182,4	106	32,9	106,5	não	não	
147	14,17	M	32,94	obesidade	> 90	< 90	< 90	198	153	99,9	84	9,9	sim	não	
148	8,58	F	16,03	sem registro	> 90	< 90	< 90	64	193	131	49	9,5	não	não	
149	9,17	M	17,6	sem registro	sem registro	< 90	90 a 95	114	160	99,9	114	8,1	não	não	
150	7,25	F	14,95	sem registro	76 a 89	< 90	< 90	159	198	133	43	8,7	não	não	
151	8,93	F	20,51	sobrepeso	76 a 89	< 90	< 90	50	179	121	50	8,2	não	não	
152	7,33	F	19,9	sobrepeso	> 90	sem registro	sem registro	134,8	158	97	33,1	54,4	sim	não	

Quadro 2: Características das cefaléias dos pacientes do estudo

Identificação	Unilateral	Pulsátil	Duração em minutos	Frequência mensal	Piora com esforço	Fotofobia	Fonofobia	Náuseas e/ou vômitos	Intensidade	Presença de aura	diagnóstico
1	não	sim	10	2	ignorado	sim	não	sim	moderada	não	provável migraña sem aura
2	não	não	480	1	ignorado	não	não	não	moderada	não	provável migraña sem aura
3	sim	sim	360	4	ignorado	sim	não	sim	moderada	não	migraña sem aura
7	não	não	180	30	ignorado	sim	não	sim	moderada	não	migraña crônica
8	não	não	180	2	ignorado	não	não	não	moderada	não	cefaléia tensional episódica frequente
10	não	sim	30	12	ignorado	não	não	não	leve	não	não classificável
12	não	não	150	1	ignorado	sim	não	não	leve	não	cefaléia tensional episódica infrequente
14	sim	ignorado	60	0,5	ignorado	não	não	sim	moderada	não	migraña sem aura
15	sim	sim	120	12	ignorado	sim	não	sim	moderada	sim	migraña com aura
19	sim	sim	180	8	não	sim	não	não	leve	não	migraña sem aura
22	não	ignorado	30	2	não	não	não	não	leve	não	cefaléia tensional episódica frequente
23	não	sim	90	1	ignorado	sim	não	não	moderada	não	migraña sem aura
28	não	não	30	1	ignorado	não	não	sim	moderada	não	não classificável
36	sim	sim	1440	1	ignorado	não	não	sim	moderada	não	migraña sem aura
37	não	sim	180	10	ignorado	não	não	não	moderada	não	migraña sem aura
40	não	ignorado	120	4	ignorado	não	sim	sim	moderada	não	provável migraña sem aura
41	não	sim	150	ignorado	ignorado	sim	sim	sim	grave	não	migraña sem aura
42	não	sim	30	0,5	ignorado	não	não	não	leve	não	cefaléia tensional episódica infrequente
43	não	não	ignorado	4	ignorado	não	não	não	moderada	não	cefaléia tensional episódica frequente
47	sim	sim	240	3	ignorado	não	sim	não	moderada	não	migraña sem aura
49	sim	não	10	0,5	não	não	não	não	leve	não	cefaléia tensional episódica infrequente
53	não	sim	240	0,5	ignorado	sim	não	não	grave	não	migraña sem aura
54	sim	não	180	1	ignorado	não	não	sim	moderada	não	migraña sem aura
60	não	sim	30	4	ignorado	não	não	sim	moderada	não	provável migraña sem aura
61	não	não	240	0,5	ignorado	não	não	não	moderada	não	cefaléia tensional episódica infrequente
64	não	não	30	0,5	ignorado	não	não	não	moderada	não	cefaléia tensional episódica infrequente
66	não	sim	720	30	não	não	não	sim	leve	não	cefaléia tensional crônica
68	não	não	4	8	ignorado	sim	sim	sim	grave	não	provável migraña sem aura
72	não	sim	120	30	ignorado	sim	não	não	moderada	não	migraña crônica
76	não	ignorado	180	8	ignorado	não	não	não	moderada	não	provável migraña sem aura
79	não	ignorado	300	1	sim	sim	não	não	grave	não	provável migraña sem aura
80	não	ignorado	120	8	ignorado	sim	não	não	grave	sim	provável migraña com aura
82	sim	não	60	1	ignorado	não	sim	não	moderada	não	provável migraña sem aura
84	sim	sim	180	4	ignorado	não	não	não	moderada	não	provável migraña sem aura
88	não	sim	1440	9	ignorado	não	não	não	moderada	não	cefaléia tensional episódica frequente
90	não	sim	240	4	sim	sim	sim	sim	moderada	não	migraña sem aura

Quadro 2: Características das famílias dos pacientes do estudados (continuação)

Identificação	unilateral	pulsátil	duração em minutos	frequência mensal	piora com esforço	fotofobia	fonofobia	náuseas e/ou vômitos	intensidade	aura	diagnóstico
91	não	ignorado	20	4	não	não	não	não	leve	não	provável cefaléia tensional frequente
94	sim	ignorado	300	20	sim	sim	não	sim	grave	não	migrânea crônica
98	não	sim	60	4	sim	não	não	não	grave	não	provável migrânea sem aura
99	sim	sim	120	20	não	não	não	não	moderada	não	provável migrânea sem aura
100	não	não	120	4	não	não	não	não	leve	não	cefaléia tensional episódica infrequente
101	não	sim	ignorado	9	sim	sim	não	não	grave	sim	migrânea com aura
102	não	não	30	0,25	ignorado	sim	não	não	moderada	não	não classificável
103	não	não	20	0,25	não	não	não	não	leve	não	não classificável
104	não	ignorado	120	0,25	não	sim	não	não	leve	não	não classificável
106	não	ignorado	300	8	sim	sim	não	não	grave	não	migrânea sem aura
108	sim	sim	1440	1	não	não	não	não	moderada	não	provável migrânea sem aura
111	não	sim	300	12	sim	sim	não	não	grave	não	migrânea sem aura
112	não	não	240	ignorado	não	sim	não	sim	grave	não	provável migrânea sem aura
114	não	não	30	12	não	não	não	sim	moderada	não	provável cefaléia tensional frequente
116	sim	não	80	0,2	não	não	não	não	moderada	não	provável cefaléia tensional infrequente
117	não	sim	240	8	não	sim	não	sim	moderada	não	migrânea sem aura
126	não	ignorado	120	20	não	sim	não	sim	moderada	não	provável migrânea crônica
127	não	não	15	0,5	não	não	não	sim	leve	não	provável cefaléia tensional infrequente
128	não	sim	240	20	sim	sim	não	sim	moderada	não	migrânea crônica
129	não	ignorado	240	20	ignorado	não	não	não	moderada	não	cefaléia tensional crônica
132	não	ignorado	120	8	sim	não	não	não	leve	não	provável cefaléia tensional frequente
133	não	não	30	0,5	não	não	não	não	moderada	não	cefaléia tensional episódica infrequente
134	não	ignorado	30	10	não	não	não	não	leve	não	cefaléia tensional episódica frequente
139	não	ignorado	600	20	sim	sim	não	sim	moderada	não	migrânea sem aura
145	não	não	30	1	não	não	não	não	leve	não	provável cefaléia tensional frequente
147	não	não	30	0,25	não	não	não	não	leve	não	provável cefaléia tensional infrequente
152	não	sim	180	1	ignorado	não	não	não	leve	não	provável cefaléia tensional frequente
152	não	ignorado	15	8	não	não	não	não	moderada	não	provável cefaléia tensional frequente

Anexo 1:

Carta de aprovação do comitê de ética



SERVIÇO PÚBLICO FEDERAL
UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
Comitê de Ética em Pesquisa

Of. N. ° 254/2007 - CEP/CCS

Recife, 06 de Setembro de 2007

Registro do SISNEP FR – 150886

CAAE – 0256.0.172.000-07

Registro CEP/CCS/UFPE Nº 257/07

Titulo: “Cefaléia e Síndrome Metabólica em Crianças e Adolescentes”

Pesquisador Responsável: Bárbara Guiomar Sales Gomes da Silva

Senhora Pesquisadora:

Informamos que o Comitê de Ética em Pesquisa envolvendo seres humanos do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco (CEP/CCS/UFPE) registrou e analisou, de acordo com a Resolução N.º 196/96 do Conselho Nacional de Saúde, o protocolo de pesquisa em epígrafe, aprovando-o e liberando-o para início da coleta de dados em 05 de Setembro de 2007.

Ressaltamos que o pesquisador responsável deverá apresentar relatório ao final da pesquisa (31/04/2008)

Atenciosamente

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Geraldo Couto', written over a horizontal line.

Prof. Geraldo Bosco Lindoso Couto
Coordenador do CEP/CCS / UFPE

Anexo 2:

Regras para referências bibliográficas da revista Cephalalgia

Cephalalgia- References

should be included in the file for upload or, for postal submission, be typed double-spaced on a separate sheet(s), numbered consecutively in the order in which they appear in the text (Vancouver style). Accuracy of the reference list must be verified before submission of the manuscript. Identify references in the text, tables and legends by arabic numerals in parentheses. For papers with up to seven authors, the names of all authors should be listed. For papers with eight or more authors, the first six names should be listed, followed by et al. The titles of journals should be abbreviated in accordance with the style of the *Index Medicus*. Use the following format for journal articles and book references.

Book Chapter

1. Kaada B. Neurophysiology and acupuncture: a review. In: Bonica JJ, Albe-Fessard D, editors. *Advances in pain research and therapy*. Vol 1. New York: Raven Press, 1976:733-41.

Journal Article (less than seven authors)

2. Dahlof CGH, Dimenas E. Migraine patients experience poorer subjective well being/quality of life even between attacks. *Cephalalgia* 1995; 15:31-6

Journal Article (more than seven authors)

3. Trillat AC, Malagie I, Searce K, Pons D, Anmella MC, Jacquot C, et al. Regulation of serotonin release in the frontal cortex and ventricular hippocampus of homozygous mice lacking 5-HT1B receptors: in vivo microdialysis studies. *J Neurochem* 1997;69:2019-25

Journal Supplement Article

4. Headache Classification Committee of the International Headache Society. Classification and diagnostic criteria for headache disorders, cranial neuralgia, and facial pain. *Cephalalgia* 1988;8 Suppl 7:1-96

References to material available on the World Wide Web can be given, but only if the information is available without charge to readers on an official site. Authors will be asked to provide electronic copies of the cited material for inclusion on the *Cephalalgia* web page at the discretion of the Editor. The format for citations is as follows.

Beckleheimer, J. (1994). How do you cite URLs in bibliography? [WWW document]. URL <http://www.nrlssc.navy.mil/meta/bibliography.html>

References in Articles

We recommend the use of a tool such as [EndNote](#) or [Reference Manager](#) for reference management and formatting.

EndNote reference styles can be searched for here: <http://www.endnote.com/support.enstyles.asp>

Reference Manager reference styles can be searched for here: <http://www.refman.com/support/rmstyles.asp>