

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO  
FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO

***FABÍOLA DACH***

***Comportamento da pressão arterial sistêmica e da  
frequência cardíaca durante a fase de dor da  
migrânea***

Ribeirão Preto

2010

**FABÍOLA DACH**

***Comportamento da pressão arterial sistêmica e da frequência cardíaca durante a fase de dor da migrânea***

Tese apresentada à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Doutor em Ciências Médicas.

Área de concentração: Neurologia.

Subárea: Neurologia Clínica

Orientador: Prof. Dr. José Geraldo Speciali

Ribeirão Preto

2010

Autorizo a divulgação deste trabalho para fins de estudo e pesquisa, desde que citada a fonte.

### **FICHA CATALOGRÁFICA**

Dach, Fabíola

Comportamento da pressão arterial sistêmica e da frequência cardíaca durante a fase de dor da migrânea. Ribeirão Preto-SP, 2010.

119f. : Il. ; 30 cm

Tese de Doutorado, apresentada à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto/USP. Área de concentração: Neurologia. Subárea: Neurologia Clínica.

Orientador: Speciali, José Geraldo

1. Migrânea. 2. Pressão arterial. 3. Frequência cardíaca.  
4. dor. 5. Ibufrofeno

**Nome:** Fabíola Dach

**Título:** Comportamento da pressão arterial sistêmica e da frequência cardíaca durante a fase de dor da migrânea.

Tese apresentada à Faculdade de Medicina de  
Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo  
para obtenção de título de Doutor em Ciências  
Médicas. Área de concentração: Neurologia.  
Subárea: Neurologia Clínica.

Aprovado em:

***Banca Examinadora***

Prof. Dr. \_\_\_\_\_ Instituição: \_\_\_\_\_  
Julgamento: \_\_\_\_\_ Assinatura: \_\_\_\_\_

Prof. Dr. \_\_\_\_\_ Instituição: \_\_\_\_\_  
Julgamento: \_\_\_\_\_ Assinatura: \_\_\_\_\_

Prof. Dr. \_\_\_\_\_ Instituição: \_\_\_\_\_  
Julgamento: \_\_\_\_\_ Assinatura: \_\_\_\_\_

Prof. Dr. \_\_\_\_\_ Instituição: \_\_\_\_\_  
Julgamento: \_\_\_\_\_ Assinatura: \_\_\_\_\_

Prof. Dr. \_\_\_\_\_ Instituição: \_\_\_\_\_  
Julgamento: \_\_\_\_\_ Assinatura: \_\_\_\_\_

Dedico essa tese às duas pessoas mais importantes de minha vida, meu esposo Alan e meu filho Ian, que acompanharam com amor, carinho e muita compreensão todo o processo de elaboração deste trabalho.

## **AGRADECIMENTOS**

Ao meu querido filho Ian que, por sua simples existência, é fator fundamental para meu desenvolvimento pessoal e profissional. Sem ele, eu não saberia o que é amar incondicionalmente e tão pouco teria forças ou motivação para evoluir.

Ao meu amado esposo Álan, por sempre estar ao meu lado enfrentando momentos difíceis e por proporcionar a vivência de muitos momentos felizes. Como pesquisador, agradeço por todas as brilhantes idéias e incríveis sugestões.

À minha mãe que, em passados difíceis, investiu em mim para me dar a chance de sonhar e conquistar coisas melhores para a vida. Graças a ela, hoje estou em busca de conquistas nunca antes imaginadas por nós.

A Yoshie e Juarez, meus sogros, por terem cuidado de meu filho com todo amor e carinho nos períodos que estive ausente devido às obrigações da residência médica. Agradeço também por nos incentivarem e por vibrarem frente nossas conquistas.

Aos demais familiares, meus e de meu esposo, pelo carinho, incentivo e pela compreensão de nossa ausência.

Ao Prof. Dr. José Geraldo Speciali, por ter acreditado em meu potencial, ter aceitado orientar-me nessa tese, por todos os incentivos e ensinamentos que recebi durante esse processo. Por fim, obrigada pelo coleguismo e amizade.

Ao Prof. Dr. Carlos Alberto Bordini, por ter me acolhido no Ambulatório de Cefaleia da FMRP-USP, ter acreditado em meu potencial, por todos os ensinamentos que recebi e pela grande amizade.

Ao Prof. Dr. Fernando Nobre, por tornar viável este estudo e por acreditar em mim como pesquisadora.

A Henrique Ceretta, estatístico do CEMEQ, pela disposição em analisar os dados de nosso estudo.

À Sra. Luciana, técnica do Laboratório de Medida de Pressão Arterial da Divisão de Cardiologia do HCFMRP-USP, pela colaboração e ensinamentos quanto ao uso dos aparelhos de MRPA.

Aos pacientes, pela participação no estudo. Sem eles este estudo não seria possível.

À Sra Silvana, secretária da pós-graduação em neurologia, pela dedicação e orientação quanto aos processos burocráticos necessários para a execução da pós-graduação.

A todos que, de um modo ou outro, contribuíram para a execução desse estudo.

Estranha é nossa situação aqui na Terra. Cada um de nós vem para uma curta passagem, sem saber por que, ainda que algumas vezes tentando adivinhar um propósito. Do ponto de vista da vida cotidiana, porém, de uma coisa sabemos: o homem está aqui pelo bem de outros homens – acima de tudo daqueles de cujos sorrisos e bem-estar nossa própria felicidade depende.

***Albert Einstein***



## **RESUMO**

DACH, F. **Comportamento da pressão arterial sistêmica e da frequência cardíaca durante a fase de dor da migrânea.** Tese (Doutorado) – Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2010. 119f.

**Objetivos:** Avaliar o comportamento da pressão arterial (PA) e da frequência cardíaca (FC) durante a fase de dor da migrânea em pacientes sem hipertensão arterial sistêmica (HAS). Avaliar essas variáveis em função da intensidade de dor e se elas sofrem influência do uso agudo de ibuprofeno. **Métodos:** Dez pacientes (nove mulheres), entre 21 e 43 anos, com diagnóstico de migrânea foram selecionados. Todos tinham diagnóstico de migrânea sem aura e quatro deles também tinha diagnóstico de migrânea com aura. Eles apresentavam de 3 a 11 dias de dor por mês, não tinham qualquer outro problema de saúde e não estavam em tratamento profilático para migrânea. Além disso, não utilizavam medicamentos que pudessem interferir na PA ou FC. Os pacientes foram submetidos à anamnese e exame físico. Para descartar HAS, foram submetidos a medições convencionais da PA e Medidas Ambulatoriais da Pressão Arterial por 24h. A aquisição das medidas de PA e FC nos períodos livres de dor (interictal) foram realizadas por meio de Medidas Residenciais da Pressão Arterial (MRPA) por quatro a cinco dias consecutivos, com a obtenção de seis medidas ao dia. Para a aquisição das medidas de PA e FC no período de dor da migrânea (ictal), os pacientes foram orientados a fazer MRPA a cada 10 minutos nas duas primeiras horas de dor e, após, a cada 15 minutos até o final da crise. Ainda, deveriam assinalar em um tipo de diário de cefaleia as características da dor a cada hora. Permitiu-se o uso de 400mg de ibuprofeno como tratamento de resgate após o final da segunda hora de dor. Para análise estatística, comparamos os valores de pressão arterial sistólica (PAS), pressão arterial diastólica (PAD), pressão arterial média (PAM) e FC realizadas no período interictal com as realizadas no período ictal. As variáveis obtidas durante a cefaleia foram comparadas em função da intensidade de dor e em função do uso de ibuprofeno. **Resultados:** As médias de PAS, PAD, PAM do período ictal foram significativamente menores que as do período interictal ( $p \leq 0,01$ ).

Comparando as médias dos valores de PAS, PAD, PAM e FC do período interictal com as do período ictal divididas por hora para as primeiras quatro horas de dor, observamos que houve uma redução progressiva dos valores de PAS, PAD e PAM durante todo esse período ( $p \leq 0,01$ ). Quanto à FC, observamos que houve aumento de seus valores na primeira hora de dor ( $p \leq 0,02$ ). Houve uma tendência de redução dos valores das médias de PAS, PAD e PAM nas dores de moderada e forte intensidade. Com relação ao ibuprofeno, não notamos diferenças nas variáveis.

**Conclusões:** Durante a fase de dor da migrânea ocorre uma redução da PA desde a primeira hora de dor. Por outro lado, há um aumento dos valores da FC apenas na primeira hora de dor. Houve uma tendência de que os valores de PA reduzissem à medida que a dor progredisse de leve para moderada e forte intensidades. O uso de 400mg de ibuprofeno não promoveu alterações nas variáveis analisadas.

Palavras-chave: 1. Migrânea. 2. Pressão arterial. 3. Frequência cardíaca.  
4. dor. 5. Ibuprofeno.

## **ABSTRACT**

DACH, F. *Behaviour of blood pressure and heart rate during migraine headache*. Thesis – School of Medicine, University of São Paulo, Ribeirão Preto, 2010. 119f.

**Objectives:** To analyse the behavior of blood pressure (BP) and heart rate (HR) during migraine headache in patients without hypertension (HBP). To assess the values of BP and HR according to the intensity of pain, and to check if those variable are influenced by 400 mg of ibuprofen. **Methods:** Ten patients (nine women), 21 to 43 years-old, with migraine diagnosis were select. All of them had migraine without aura and four of them also had migraine with aura. They had from 3 to 11 days of headache a month, no other healthy problem, and weren't on migraine prophylactic treatment. Also, they weren't using other drugs that could interfere on BP and HR. Patients were submitted to anamnesis and physical examination. Hypertension was ruled out through office and ambulatory BP measurements for 24 hours. To obtain the values of pain-free period, BP and HR were measured through home measurements which were done from 4 to 5 consecutives days, 6 times a day. To obtain the values of migraine headache period, patients were asked to measure their BP and HR from the beginning to the end of the attack. During the first two hour of pain, they should do the measures each 10 minutes, and after that each 15 minutes until the end of the attack. During the last procedure, patients should write in a kind of headache diary their headache characteristics each hour. Using of 400 mg of ibuprofen was just allowed at the end of the second hour of pain. To statistical analysis, the values of systolic (SBP), diastolic (DBP), mean (MBP) blood pressure and HR from pain-free period were compared with the values of these variables from headache period. The values of these variables from headache period were also compared according the intensity of pain and the intake of ibuprofen. **Results:** The mean values of SBP, DBP and MBP from headache period were statistically lower than those from pain-free period ( $p \leq 0,01$ ). Comparing mean values of SBP, DBP, MBP and HR from pain-free period to means from the headache period, separated by hour, for the first 4 hours of pain, we verified there were a progressive reduction

of SBP, DBP, MBP during this phase ( $p \leq 0,01$ ). About the HR, we noticed its values raised during the first hour of pain ( $p \leq 0,02$ ). There was a trend of SBP, DBP and MBP values to be lower during moderate and severe pain. Regarding the use of ibuprofen, we didn't notice differences on BP or HR values. **Conclusions:** During migraine headache, BP values are lower since the first hour of pain. On the other hand, HR values were different just in the first hour of pain where they were higher. There was a trend of BP lowering as the pain progressed from mild to moderate and severe intensity. Ibuprofen (400 mg) didn't change the variables values.

Key-words: 1. Migraine. 2. Blood Pressure. 3. Heart Rate. 4. Pain. 5. Ibuprofen.

## **LISTA DE TABELAS**

|             |  |    |
|-------------|--|----|
| Tabela 1 –  | Descrição dos pacientes quanto às cefaleias, de acordo com a anamnese e o diário de dor.....   | 35 |
| Tabela 2 –  | Comparação entre as médias dos valores de pressão arterial sistólica do período interictal (0) e do período ictal dividido por hora para as quatro primeiras horas de dor (1, 2, 3 e 4).....                                     | 41 |
| Tabela 3 –  | Comparação entre as médias dos valores de pressão arterial diastólica do período interictal (0) e do período ictal dividido por hora para as quatro primeiras horas de dor (1, 2, 3, e 4).....                                   | 43 |
| Tabela 4 –  | Comparação entre as médias dos valores da pressão arterial média do período interictal (0) e do período ictal dividido por hora para as quatro primeiras horas de dor (1, 2, 3, e 4).....  | 45 |
| Tabela 5 –  | Comparação entre as médias dos valores de frequência cardíaca do período interictal (0) e do período ictal dividido por hora para as quatro primeiras horas de dor (1, 2, 3, e 4).....   | 47 |
| Tabela 6 –  | Comparação entre as médias dos valores de pressão arterial sistólica (PAS), pressão arterial diastólica (PAD), pressão arterial média (PAM) e frequência cardíaca (FC) do período ictal antes e depois do uso de ibuprofeno..... | 49 |
| Tabela 7 –  | Comparação entre as médias dos valores de pressão arterial sistólica do período ictal em função da intensidade de dor.....   | 52 |
| Tabela 8 –  | Comparação entre as médias dos valores de pressão arterial diastólica do período ictal em função da intensidade de dor.....  | 53 |
| Tabela 9 –  | Comparação entre as médias dos valores de pressão arterial média do período ictal em função da intensidade de dor.....   | 54 |
| Tabela 10 – | Comparação entre as médias dos valores de frequência cardíaca do período ictal em função da intensidade de dor.....  | 54 |

## **LISTA DE GRÁFICOS**

- Gráfico 1 – Box-plot para a comparação entre as médias dos valores de pressão arterial sistólica (PAS) do período interictal e ictal..... 37
- Gráfico 2 – Box-plot para a comparação entre as médias dos valores de pressão arterial diastólica (PAD) do período interictal e ictal..... 38
- Gráfico 3 – Box-plot para a comparação entre as médias dos valores de pressão arterial média (PAM) do período interictal e ictal..... 39
- Gráfico 4 – Box-plot para comparação entre as médias dos valores de frequência cardíaca (FC) do período interictal e ictal..... 40
- Gráfico 5 – Box-plot para a comparação entre as médias dos valores de pressão arterial sistólica (PAS) do período interictal e do período ictal dividido por hora para as quatro primeiras horas de dor..... 42
- Gráfico 6 – Box-plot para a comparação entre as médias dos valores de pressão arterial diastólica (PAD) do período interictal e do período ictal dividido por hora para as quatro primeiras horas de dor..... 44
- Gráfico 7 – Box-plot para comparação entre os valores de pressão arterial média (PAM) do período interictal e do período ictal dividido por hora para as quatro primeiras horas de dor..... 46
- Gráfico 8 – Box-plot para a comparação entre as médias dos valores de frequência cardíaca (FC) do período interictal e do período ictal dividido por hora para as quatro primeiras horas de dor..... 48
- Gráfico 9 – Box-plot para comparação entre as médias dos valores de pressão arterial sistólica (PAS) do período ictal antes e depois do uso de ibuprofeno..... 50
- Gráfico 10 – Box-plot para comparação entre as médias dos valores de pressão arterial diastólica (PAD) do período ictal antes e depois do uso de ibuprofeno..... 50
- Gráfico 11 – Box-plot para comparação entre as médias dos valores de pressão arterial média (PAM) do período ictal antes e depois do uso de ibuprofeno..... 51
- Gráfico 12 – Box-plot para comparação entre as médias dos valores da frequência cardíaca (FC) do período ictal antes e depois do uso de ibuprofeno..... 51

## **LISTA ABREVIATURAS**

|            |  |
|------------|--|
| IHS        | <i>International Headache Society</i> (Sociedade Internacional de Cefaleia)  |
| ICHD-II    | <i>International Classification of Headache Disorders, 2<sup>nd</sup> edition</i> (Classificação Internacional das Cefaleias, 2 <sup>a</sup> edição) |
| DAC        | Depressão alastrante cortical  |
| NO         | <i>Nitric oxide</i> (Óxido nítrico)  |
| CGRP       | Calcitonin gene-related peptide (peptídeo relacionado ao gene da calcitonina)  |
| SNA        | Sistema nervoso autonômico   |
| PA         | Pressão arterial   |
| HAS        | Hipertensão arterial sistêmica   |
| MAPA       | Monitorização ambulatorial da pressão arterial   |
| PAS        | Pressão arterial sistólica   |
| PAD        | Pressão arterial diastólica  |
| CCD        | Cefaleia crônica diária  |
| PANeuro    | Pronto atendimento da neurologia   |
| HCFMRP-USP | Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo  |
| ACEF       | Ambulatório de cefaleias   |
| TCPI       | Termo de consentimento pós-informado   |
| MRPA       | Monitorização residencial da pressão arterial  |
| PAM        | Pressão arterial média   |
| dp         | Desvio padrão  |
| IMC        | Índice de massa corporal   |
| ANSM       | Atividade nervosa simpática muscular   |

|      |                                |
|------|--------------------------------|
| CPT  | <i>Cold pressure test</i>      |
| RDT  | Resposta depressora trigeminal |
| GMPc | Guanosina monofosfato cíclico  |



## SUMÁRIO

|  |    |
|--|----|
| <b>1. INTRODUÇÃO</b> .....   | 17 |
| <b>2. OBJETIVOS</b> .....  | 22 |
| <b>2.1. Objetivo primário</b> .....  | 22 |
| <b>2.2. Objetivos secundários</b> .....  | 22 |
| <b>3. CASUÍSTICA E MÉTODOS</b> .....   | 23 |
| <b>3.1. Pacientes</b> .....  | 23 |
| 3.1.1. Pré-seleção dos pacientes.....  | 23 |
| 3.1.2. Seleção dos pacientes.....  | 23 |
| 3.1.2.1. Critérios de inclusão.....  | 24 |
| 3.1.2.2. Critérios de exclusão.....  | 24 |
| <b>3.2. Procedimentos</b> .....  | 26 |
| 3.2.1. Comprovação da normalidade da PA (etapa 1).....   | 26 |
| 3.2.2. Obtenção de medidas de PA e FC no período interictal (etapa 2).....   | 27 |
| 3.2.3. Obtenção de medidas de PA e FC no período ictal (etapa 3)....   | 28 |
| <b>3.3. Estatística</b> .....  | 29 |
| <b>3.4. Aspectos Éticos</b> .....  | 31 |
| <b>4. RESULTADOS</b> .....   | 32 |
| <b>4.1. Descrição dos indivíduos participantes do estudo</b> .....   | 32 |
| 4.1.1. De acordo com a anamnese.....   | 33 |
| 4.1.2. De acordo com o diário de dor de 4 semanas.....   | 34 |
| <b>4.2. Descrição dos dados obtidos durante a crise de migrânea por meio do diário de dor</b> .....                        | 35 |
| <b>4.3. Comparação entre as médias dos valores de PAS, PAD, PAM e FC do período interictal e as do período ictal</b> ..... | 36 |
| 4.3.1. PAS.....  | 36 |
| 4.3.2. PAD.....  | 37 |

|  |            |
|--|------------|
| 4.3.3. PAM.....  | 38         |
| 4.3.4 FC.....  | 39         |
| <b>4.4. Comparação entre as médias dos valores de PAS, PAD, PAM e FC do período interictal e as do período ictal divididas por hora para as quatro primeiras horas de dor.....</b> | <b>40</b>  |
| 4.4.1. PAS.....  | 40         |
| 4.4.2. PAD.....  | 42         |
| 4.4.3. PAM.....  | 44         |
| 4.4.4. FC.....   | 46         |
| <b>4.5. Comparação entre as médias dos valores de PAS, PAD, PAM e FC antes e depois do uso de ibuprofeno.....</b>  | <b>48</b>  |
| <b>4.6. Comparação entre as médias dos valores de PAS, PAD, PAM e FC em função da intensidade de dor.....</b>  | <b>52</b>  |
| 4.6.1. PAS.....  | 52         |
| 4.6.2. PAD.....  | 52         |
| 4.6.3. PAM.....  | 53         |
| 4.6.4 FC.....  | 54         |
| <b>5. DISCUSSÃO.....</b>   | <b>55</b>  |
| <b>6. CONCLUSÕES.....</b>  | <b>68</b>  |
| <b>REFERÊNCIAS.....</b>  | <b>69</b>  |
| <b>APÊNDICES.....</b>  | <b>83</b>  |
| <b>ANEXOS.....</b>   | <b>95</b>  |
| <b>ARTIGO.....</b>   | <b>104</b> |

## 1. INTRODUÇÃO

Migrânea é uma condição de extrema relevância e que desperta o fascínio nos que se dedicam a estudá-la. Sua importância reside no fato de ser a mais freqüente das doenças neurológicas, e no impacto direto e/ou indireto que essa condição exerce sobre o próprio indivíduo, sua família e sobre a sociedade. Sua prevalência na população em geral está entre 1,0 e 24,5%<sup>1, 2</sup> e seu pico de incidência está distribuído diferentemente entre os sexos na faixa etária que vai dos 5 aos 17 anos, dependendo da presença ou não de aura<sup>3</sup>. Figura entre as vinte doenças que mais causam comprometimento das capacidades físicas e mentais. Além de ser uma doença que se inicia numa fase muito precoce da vida e que acomete praticamente todas as faixas etárias, por comprometer principalmente indivíduos em fase produtiva, as conseqüências no âmbito socioeconômico decorrentes desta condição não podem ser desprezadas<sup>4, 5</sup>.

Por outro lado, é uma condição que fascina os estudiosos no assunto visto a riqueza e a variedade de seus sintomas que, principalmente no caso da migrânea com aura, revelam alguns aspectos do funcionamento do cérebro humano.

Do ponto de vista clínico, a migrânea não estava claramente definida até o ano de 1988, quando, então, foram publicadas as primeiras normas para o diagnóstico das cefaleias pela Sociedade Internacional de Cefaleia (IHS – *International Headache Society*)<sup>6</sup>. Hoje, em sua segunda edição, a *Classificação Internacional das Cefaleias* (ICHD-II, *International Classification of Headache Disorders*, 2<sup>nd</sup> edition)<sup>7</sup> norteia médicos e pesquisadores quanto ao diagnóstico dos diversos subtipos e subformas de cefaleia.

Segundo a IHS, a migrânea é caracterizada por episódios recorrentes de cefaleia unilateral, do tipo pulsátil, de moderada a forte intensidade e que piora com atividades físicas habituais, como caminhar e subir escadas. A dor pode durar de 4 a 72 horas quando não tratada ou quando o tratamento utilizado é ineficaz. Sintomas como náuseas, vômitos, fotofobia e fonofobia são comuns e ajudam a diferenciar a migrânea dos outros tipos de cefaleias primárias<sup>7</sup>. Mas, a despeito de ser mais conhecida pela cefaleia propriamente dita, uma crise de migrânea pode se apresentar com uma diversidade ainda maior de sinais e sintomas.

Os diversos sinais e sintomas de uma crise de migrânea podem ser divididos em quatro fases distintas: 1. pródromo, 2. aura, 3. cefaleia e sintomas associados e 4. pós-dromo. A presença de cada uma dessas quatro fases é variável de indivíduo para indivíduo e, até mesmo, de uma crise para outra em uma mesma pessoa.

De acordo com estudos mais recentes, os sintomas prodromáticos estão presentes em 29,7 a 86,9% dos indivíduos com migrânea e ocorrem nas primeiras 24-48 horas antes do início da cefaleia. Parecem ser mais freqüentes em paciente com migrânea com aura e naqueles que não estão em uso de tratamento preventivo. Por outro lado, permanece a dúvida em relação à prevalência do pródromo quanto ao sexo e à intensidade de dor. Os sinais e sintomas mais comumente relatados nessa fase são: cansaço, fotofobia, fonofobia, irritabilidade, dificuldade de concentração, bocejos, dificuldade para ler e escrever ou falar, ansiedade, tristeza, astenia e sintomas gastrointestinais<sup>8-11</sup>.

A segunda fase da migrânea é composta pela aura. Entende-se aura como fenômenos visuais, sensitivos, disfásicos e, mais raramente, motores, que são completamente reversíveis, que duram de 5 a 60 minutos e que, geralmente, precedem ou acompanham o início da cefaleia. Os sinais e sintomas podem ser positivos, como escotomas cintilantes e parestesias, ou negativos, tais como hemianopsia, hipoestesia, afasia e paresia<sup>7</sup>. Os fenômenos visuais são os mais comuns (99%), seguidos dos sensitivos (31%), dos disfásicos (18%) e dos motores (6%). De um modo geral, a aura está presente em aproximadamente 27% dos migranosos<sup>12</sup>.

Mesmo após o término da cefaleia, muitas das pessoas com migrânea (80%) não se sentem completamente normais. Esse período que vai do fim da dor até que o paciente sinta-se completamente normal denomina-se fase posdrômica. Os principais sinais e sintomas relatados nessa fase são: mudança no humor, fraqueza muscular, astenia, cansaço, sonolência, dificuldade de concentração, fonofobia, fotofobia e inapetência<sup>10, 13</sup>.

Em se tratando de sua fisiopatologia, apesar de ser o tipo de cefaleia mais estudado ao redor do mundo, os mecanismos da migrânea ainda não estão totalmente elucidados. Atualmente, a hipótese da inflamação neurogênica permite que sejam explicadas de forma satisfatória as descobertas em torno do assunto. Acredita-se que as crises de migrânea sejam o resultado de uma disfunção da

excitabilidade cortical e da ativação do sistema trigêmeino-vascular<sup>14-16</sup>, que ocorrem em indivíduos susceptíveis devido a fatores genéticos e ambientais<sup>17-19</sup>.

Em um cérebro geneticamente hiperexcitável, fatores exógenos, como o estresse e alguns tipos de alimentos, e fatores endógenos, como as variações hormonais do ciclo menstrual, podem dar início a um fenômeno denominado depressão alastrante cortical (DAC)<sup>20</sup>. Esse fenômeno, caracterizado inicialmente por um aumento rápido e transitório da atividade neuronal e glial e que se continua por meio de uma redução da atividade neuronal que caminha a uma velocidade de 3 a 6 mm/min no córtex cerebral, explica a ocorrência da aura. Nas crises de migrânea sem aura, acredita-se que esse fenômeno também ocorra, no entanto seu desenvolvimento se daria para áreas não eloqüentes do cérebro. Sequencialmente, a alteração do ambiente extracelular que ocorre na DAC propicia a produção de óxido nítrico (NO), ativa as terminações sensitivas trigeminais das meninges e é responsável pelo desencadeamento do processo doloroso<sup>21-23</sup>. Além disso, a liberação de vários agentes vasoativos, como o peptídeo relacionado ao gene da calcitonina (CGRP), substância P e neurocinina A, evocam uma cascata de eventos determinada por vasodilatação, extravasamento plasmático de proteínas e liberação de mediadores pró-inflamatórios (bradicinina, prostanóides e prótons) na periferia trigeminal<sup>20, 24, 25</sup>.

Com o intuito de buscar algumas respostas acerca dos mecanismos fisiopatológicos da migrânea, alguns estudiosos propuseram-se avaliar o sistema cardiovascular de indivíduos com essa condição. Apesar dos resultados serem conflitantes, os estudos sugerem uma possível alteração no sistema cardiovascular dessas pessoas, no que tange à reatividade vascular<sup>26-29</sup> e à função endotelial<sup>30-32</sup>.

O funcionamento do sistema nervoso autônomo (SNA) desses pacientes foi igualmente avaliado. Com resultados também divergentes, alguns estudos demonstraram que não há qualquer alteração no SNA de indivíduos com migrânea<sup>33</sup>, enquanto outros concluíram haver uma disfunção autonômica<sup>34, 35</sup>. As mais diversas alterações foram citadas, desde o aumento do tônus simpático<sup>36</sup> e parassimpático<sup>37</sup> a uma redução da atividade simpática<sup>37, 38</sup> e parassimpática<sup>39, 40</sup>.

Paralelamente, outros estudos foram desenvolvidos acerca do tema pressão arterial (PA) e cefaleia. Este tema é bastante antigo e data do ano de 1913 o primeiro relato entre a associação de hipertensão arterial sistêmica (HAS) e cefaleia<sup>41</sup>. Desde então, alguns estudos mostraram uma associação positiva entre HAS e a

presença de cefaleia <sup>42-45</sup> ou migrânea <sup>46-49</sup>, outros mostraram uma associação negativa <sup>50-52</sup> e, ainda, alguns concluíram não haver qualquer associação entre essas duas condições <sup>53-58</sup>. Além do mais, como as prevalências tanto de HAS (homens: 16,4-58%; mulheres: 14,7-59,6%) <sup>59</sup> como de cefaleia (homens: 6-93%; mulheres: 10-99%) <sup>60</sup> são bastante elevadas na população em geral, é claramente possível que algumas pessoas tenham ambas por pura coincidência <sup>47</sup>.

Apesar de ser erroneamente disseminada na população e até entre os médicos a idéia de que cefaleia é um sintoma comum da elevação da PA, esta teoria contradiz recentes estudos.

Em 2000, Kruszewski e colaboradores <sup>61</sup>, por meio da realização de Monitorização Ambulatorial da Pressão Arterial (MAPA) de 24 horas em 150 pacientes com HAS leve a moderada, selecionaram 42 indivíduos que apresentaram cefaleia durante a realização do exame. Considerando-se período ictal aquele em que o indivíduo apresenta cefaleia e interictal aquele período em que o indivíduo está livre de dor, o estudo teve como objetivo comparar as médias de pressão arterial sistólica (PAS) e pressão arterial diastólica (PAD) medidas no período ictal com as obtidas no período interictal. Por meio da análise dos dados obtidos, os autores demonstraram que, em indivíduos com HAS leve, não houve alterações significativas da PA durante a crise de cefaleia.

Outro estudo que avaliou os dados obtidos por MAPA de 24 horas realizada em 76 pacientes com HAS leve mostrou que não houve diferenças entre as médias de PA do grupo que apresentou cefaleia durante a realização do exame quando comparado com o grupo que não a apresentou <sup>62</sup>.

Em 2002, um estudo desenvolvido com o objetivo de avaliar a associação entre elevação da PA e cefaleia crônica diária (CCD) comparou os dados da MAPA realizada em 62 mulheres com CCD e 57 sem CCD. No que diz respeito à PAS, à PAD e à queda da PA durante o sono, os autores concluíram que não houve qualquer diferença entre os dois grupos <sup>63</sup>.

De acordo com o conhecimento produzido até o momento sobre HAS e cefaleia, a IHS definiu na ICHD-II que a cefaleia atribuída à HAS só é aceita nas urgências e emergências hipertensivas (item 10.3 da ICHD-II) e é válida para as seguintes situações: Cefaleia atribuída ao feocromocitoma, Cefaleia atribuída à crise hipertensiva sem encefalopatia hipertensiva, Cefaleia atribuída à encefalopatia

hipertensiva, Cefaleia atribuída a pré-eclâmpsia, Cefaleia atribuída à eclâmpsia e, por fim, Cefaleia atribuída à resposta pressórica aguda a um agente exógeno <sup>7</sup>.

Em indivíduos normotensos, o comportamento da PA durante uma crise de migrânea permanece uma grande incógnita. Recentemente, Seçil e colaboradores <sup>64</sup> avaliaram a PA de 62 pacientes não-hipertensos durante uma crise de migrânea. O protocolo objetivava obter medidas da PA em 3 momentos distintos: no início da crise, durante o seu pico e 1 hora após sua finalização. Apesar dos autores não encontrarem alterações estatisticamente significativas entre os valores de PA dos diferentes momentos, chamaram a atenção para a alta frequência de hipotensão diastólica (5,1%) verificada durante a cefaleia.

Como se pode observar, há ainda muitos pontos de discordância na literatura no que diz respeito aos mecanismos fisiopatológicos da migrânea e sua interação com o funcionamento do SNA e o comportamento da PA. Os fatores responsáveis por tamanha divergência são vários. O principal deles é a diferença metodológica entre os estudos. A diversidade na seleção dos indivíduos, nos critérios utilizados para o diagnóstico da cefaleia e nos procedimentos utilizados para a avaliação cardiovascular são fatores que contribuem para a dificuldade de se chegar a uma conclusão definitiva sobre o assunto.

Além do mais, como a quase totalidade desses estudos avaliou parâmetros cardiovasculares interictais, há uma grande lacuna no entendimento do comportamento da PA durante a crise de migrânea.

## **2. OBJETIVOS**

### **2.1. Objetivo primário**

- Avaliar o comportamento da PA e da frequência cardíaca (FC) durante a fase de dor da migrânea.

### **2.2. Objetivos secundários**

- Verificar se o ibuprofeno é capaz de alterar a PA e a FC.
- Verificar o comportamento da PA e da FC em função da intensidade de dor.



### **3. CASUÍSTICA E MÉTODOS**

#### **3.1. Pacientes**

Os indivíduos foram selecionados do Pronto Atendimento da Neurologia (PANeuro) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (HCFMRP-USP). O PANeuro é um ambulatório que visa atender pessoas encaminhadas pelos serviços de atendimento primário e secundário de saúde ao serviço de neurologia geral desta Instituição.

##### **3.1.1. Pré-seleção dos pacientes**

Diariamente a autora entregava aos médicos residentes responsáveis pelo PANeuro um formulário contendo os critérios necessários para participar do estudo (Apêndice A). Caso algum paciente obedecesse aos critérios, o médico residente anotava seus dados para contato (nome, registro do hospital e número de telefone). Os pacientes pré-selecionados foram orientados a aguardar por uma ligação telefônica para marcação de uma consulta com a autora.

A autora telefonou para os indivíduos pré-selecionados no mesmo dia em que eles foram atendidos no PANeuro; aqueles que não foram encontrados nesse dia foram contatados no máximo um dia após. As consultas foram marcadas para a primeira sexta-feira após o contato telefônico e, para assegurar a presença na consulta, um dia antes os pacientes foram lembrados via telefone.

##### **3.1.2. Seleção dos pacientes**

Nessa primeira consulta, os critérios de inclusão e exclusão foram conferidos, e, caso o (a) paciente atendesse a eles, era convidado (a) a participar do estudo.

Os critérios de inclusão e exclusão de desenvolvidos para este estudo encontram-se abaixo:

#### 3.1.2.1. Critérios de Inclusão

- Pacientes de ambos os sexos.
- Faixa etária entre 18 e 55 anos.
- História de migrânea com ou sem aura conforme critérios da ICHDII <sup>7</sup>.
- Apresentar ao menos 3 crises de migrânea por mês.
- Não estar em uso de medicação profilática para migrânea há pelo menos 3 meses.
- Concordar em fazer uso de medicação analgésica, caso necessário, somente após 2 horas do início da cefaleia.
- Aceitar em participar do estudo após ter sido informado sobre sua metodologia e assinar o termo de consentimento pós-informado (TCPI) (Apêndice B).

#### 3.1.2.2. Critérios de Exclusão

- Presença de 15 dias ou mais de dor por mês.
- Qualquer nível confirmado de HAS.
- Uso de medicamentos anti-hipertensivos.
- Uso de medicamentos que interfiram na PA.
- Mulheres grávidas.
- Mulheres na menopausa.
- Mulheres que tenham crises de cefaleia apenas no período menstrual.
- Pacientes que tiveram infarto cerebral ou do miocárdio há menos de 6 meses.

- Pacientes que demonstrarem ser incapazes de compreender os procedimentos aos quais serão submetidos.
- Intolerância potencial ou conhecida ao uso de 400 mg de Ibuprofeno (analgésico que será recomendado para uso na crise de cefaleia).
- História de insuficiência renal crônica e/ou doença péptica.

Nessa fase, a exclusão de HAS se deu pela anamnese e pela realização de 3 medidas de PA com esfigmomanômetro com coluna de mercúrio. Ainda, para a realização dos procedimentos do estudo era necessário que a circunferência do punho do paciente estivesse entre 14 e 19,5 cm.

Após explicação detalhada do estudo, os (as) pacientes elegíveis e que se recusaram a participar do estudo foram submetidos a uma consulta para diagnóstico e tratamento de sua cefaleia e mantiveram acompanhamento no ACEF. O mesmo aconteceu com os (as) pacientes não-elegíveis.

Os (as) pacientes que aceitaram participar do estudo foram instruídos a ler o TCPI e assiná-lo após todas as dúvidas terem sido sanadas.

Os (as) pacientes incluídos (as) no estudo foram avaliados por meio da anamnese, exame físico geral e exame neurológico. Os dados foram anotados no formulário específico do ACEF (Anexo A), que foi anexado ao prontuário de cada paciente, e em um formulário desenvolvido especificamente para o estudo (Apêndice C).

Ainda nessa consulta, os (as) pacientes receberam um aparelho de Monitorização Residencial da Pressão Arterial (MRPA) para obtenção de informações sobre a PA e a FC, tendo sido treinados para seu uso e instruídos a realizar as medições conforme descrito no item “3.2.2. Obtenção de medidas de PA e FC no período interictal” do item procedimentos.

Cada paciente recebeu um diário de cefaleia para ser preenchido nas 4 semanas seguintes. Esse diário contém as seguintes informações sobre a cefaleia: data, intensidade (fraca, moderada, forte), qualidade (pulsátil/latejante, pressão/aperto, outro), lateralidade (unilateral, bilateral), sintomas associados (náuseas, vômitos, sensibilidade á luz e/ou ao som, piora com atividade física habitual), duração da dor (horas, minutos, segundos), uso de medicação analgésica (sim, não) e data da menstruação (assinalar o primeiro e último dia) (Apêndice D).

Ao final desta primeira visita, os pacientes foram instruídos a trazer o aparelho de MRPA no dia marcado para a realização da MAPA.

Somente permaneceram na pesquisa os pacientes que demonstraram capacidade de compreender todos os procedimentos do estudo e os procedimentos necessários para a conservação dos aparelhos.

As próximas visitas, com exceção da última, estiveram relacionadas às realizações dos procedimentos que serão descritos a seguir. Todos os indivíduos que participaram do estudo receberam passagens de ônibus (ida e volta) para cada visita ao hospital que fosse referente ao estudo.

### **3.2. Procedimentos**

A logística para a realização dos procedimentos está representada na figura 1.

#### **3.2.1. Comprovação da normalidade da PA (etapa 1):**

A PA foi medida por meio de um esfigmomanômetro com coluna de mercúrio, três vezes por visita, e em duas visitas distintas (primeira e última). Uma medida foi realizada no início, uma na metade e a última no final de cada consulta. A autora seguiu diretrizes amplamente conhecidas para a realização das medidas de PA <sup>65</sup>. As medições foram realizadas no braço esquerdo, com este na altura do coração, estando o paciente sentado, pernas descruzadas e em repouso por no mínimo 5 minutos.

Além disso, cada paciente foi submetido a MAPA (Dyna-MAPA ABP-Monitor, Cardio Sistemas Coml. Indl. Ltda, Brasil) por 24 horas <sup>66</sup> no Laboratório de Medida de PA da Divisão de Cardiologia do HCFMRP-USP.

A normalidade dos níveis de PA na MAPA foi fator determinante para a continuidade dos indivíduos no estudo.

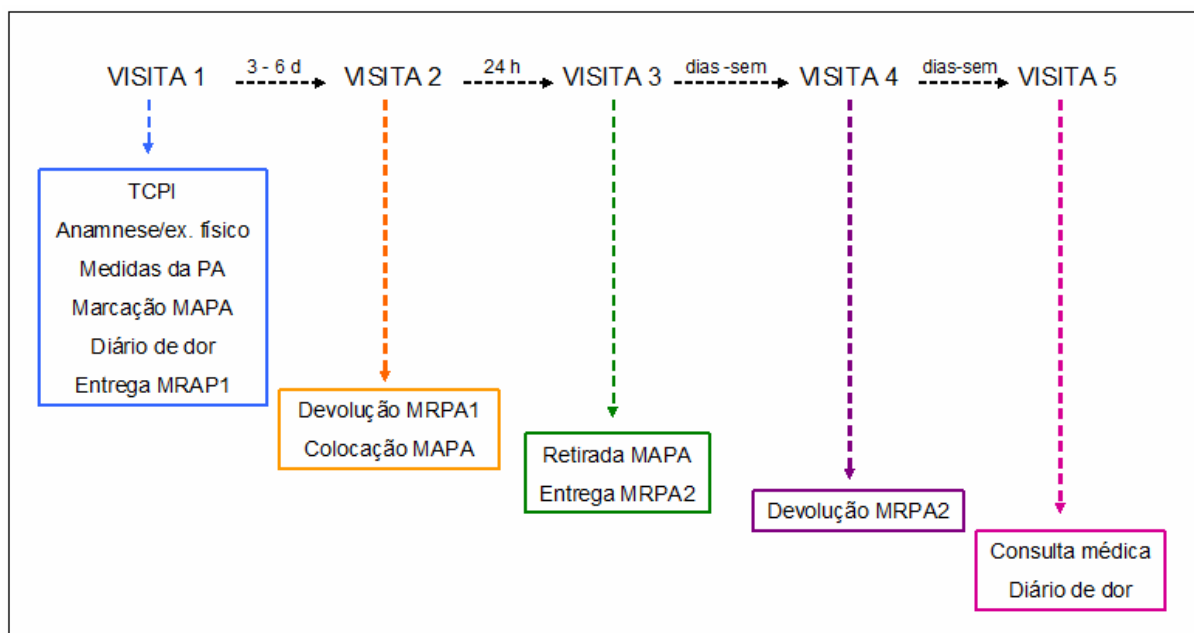


Figura 1 – Cronograma de avaliação dos indivíduos participantes do estudo.

(TCPI: termo de consentimento pós-informado; PA: pressão arterial; MAPA: monitorização ambulatória da pressão arterial; MRPA1: monitorização residencial da pressão arterial, período sem dor; MRPA2: monitorização residencial da pressão arterial, durante fase de dor da migrânea; dias-sem: dias a semanas)

### 3.2.2. Obtenção de medidas de PA e FC no período interictal (etapa 2):

Cada paciente realizou MRPA (Dyna Klock, I.E.M. GmbH, Germany), obtendo 6 medidas por dia por 4 a 5 dias consecutivos. Foi solicitado que as medidas fossem realizadas nos seguintes horários: duas medidas pela manhã, entre as 7 e 9 h; duas à tarde, entre as 15 e 17 h; e duas à noite, entre as 19 e 21 h. Esses horários foram escolhidos a fim de evitar os períodos pós-prandiais imediatos.

Os pacientes foram orientados a efetuar as medições na posição sentada após 3 minutos de repouso, utilizando o braço esquerdo apoiado na altura do coração de modo que se pudesse ver o visor do aparelho. Para assegurar a exatidão das medições e evitar erros, braço, mão e dedos deveriam ser mantidos imóveis durante as medições. Caso aparecesse uma mensagem de erro no visor do dispositivo, o paciente deveria repetir a medição. Além disso, caso houvesse a

presença de quaisquer sinais e/ou sintomas durante a realização da MRPA, os pacientes deveriam anotá-los em uma ficha própria (Apêndice E). As orientações dadas aos pacientes para a realização da MRPA seguiram a *I Diretriz para o uso da Monitorização Residencial da Pressão Arterial*<sup>67</sup> e o manual do aparelho de MRPA.

Foram consideradas as medidas interictais da PA e da FC apenas aquelas em que os pacientes encontravam-se assintomáticos no momento da sua aquisição. Foram desconsideradas as medidas realizadas fora dos horários determinados, aquelas realizadas sob efeito de medicamento que interferisse na PA e as realizadas no dia em que a ingestão de café, chás ou bebidas de cola esteve fora do habitual do indivíduo.

Caso as medidas de PA não tivessem sido realizadas conforme orientado, o aparelho de MRPA era novamente entregue para que o procedimento fosse repetido.

### 3.2.3. Obtenção de medidas de PA e FC no período ictal (etapa 3):

Cada paciente também realizou MRPA durante a fase de dor de uma crise de migrânea com o mesmo aparelho que havia utilizado para realizar as medidas interictais.

Os pacientes foram instruídos a iniciar as medidas de PA no momento em que começasse a cefaleia. Nas primeiras 2 horas de dor, foi solicitado que as medidas fossem realizadas a cada 10 minutos e, a partir de então, a cada 15 minutos. As medidas deveriam ser realizadas até o fim da crise, se crises com duração menor que 8 horas, ou até o fim da oitava hora de dor, no caso de crises com duração maior que 8 horas.

Para comprovação de que a cefaleia apresentada pelos (as) pacientes durante a aquisição destes dados se tratava de uma migrânea, eles (as) foram instruídos (as) a caracterizá-la em um diário de dor elaborado para esta fase. As características da cefaleia avaliadas de hora em hora foram: intensidade (fraca, moderada ou forte), tipo (latejante/pulsátil, peso/aperto, outro), lateralidade (unilateral, bilateral), piora com atividade física (sim ou não), presença de fotofobia

(sim ou não), fonofobia (sim ou não), náuseas (sim ou não) e vômitos (sim ou não) (Apêndice F).

Do ponto de vista ético, o estudo da dor em seres humanos exige que o pesquisador permita que os indivíduos participantes do estudo tenham acesso ao uso de um analgésico após a segunda hora de dor. Sendo assim, como medicação de resgate foi disponibilizado para os (as) pacientes dois comprimidos com 400 mg de ibuprofeno cada. Os (as) pacientes foram instruídos para, caso necessário, fazer uso da primeira dose do analgésico apenas após a segunda hora de dor. Sendo necessário, o paciente poderia tomar uma dose adicional do medicamento duas horas após a primeira dose.

Após a realização desse procedimento, também foram verificados se durante sua realização houve ingestão de medicamentos que interferissem na PA, o consumo aproximado de café, chás e bebidas de cola.

O aparelho de MRPA era novamente entregue ao paciente para que os procedimentos dessa etapa fossem repetidos nos seguintes casos:

1. Procedimento não realizado conforme requerido.
2. Medidas realizadas durante uma cefaleia que não preenchesse todos os critérios de migrânea.
3. Medidas realizadas durante o período menstrual.
3. Ingestão de medicamentos que interferissem na PA.
4. Ingestão de café, chás e bebidas contendo cola desproporcional aos verificadas durante as medidas de PA e FC do período interictal.

Após a realização das etapas acima, os pacientes compareceram a uma última consulta para entrega do diário de dor e início de tratamento profilático, quando necessário.

Com o término do protocolo, os pacientes passaram a ser acompanhados no ACEF.

### **3.3. Estatística**

Foram comparadas as médias das medidas de PAS, PAD, pressão arterial média (PAM) e FC do período interictal com as do período ictal. Também foram comparadas as média dessas mesmas variáveis antes e após o uso do ibuprofeno.

Essas mesmas variáveis também foram comparadas em função da intensidade de dor. Baseando-se no fato de que durante uma crise de migrânea não necessariamente ocorra todas as intensidades de dor (fraca, moderada e forte), a comparação entre as variáveis em função da intensidade de dor contou com as seguintes premissas:

- Para comparação entre as variáveis dos períodos de dor leve e moderada intensidades, considerou-se apenas aqueles indivíduos que apresentaram dor de leve e moderada intensidades durante as medições ictais.
- Para comparação entre as variáveis dos períodos de dor moderada e forte intensidades, considerou-se apenas aqueles indivíduos que apresentaram dor de moderada e forte intensidades durante as medições ictais.
- Para comparação entre as variáveis dos períodos de dor leve e forte intensidades, considerou-se apenas aqueles indivíduos que apresentaram dor de leve e forte intensidades durante as medições ictais.

Para fazer as comparações de interesse foram propostos modelos lineares de efeitos mistos <sup>68</sup>.

Os modelos lineares de efeitos mistos (efeitos aleatórios e fixos) são utilizados na análise de dados onde as respostas de um mesmo indivíduo estão agrupadas e a suposição de independência entre observações num mesmo grupo não é adequada.

No modelo de efeitos mistos utilizado foram considerados como efeito aleatório os indivíduos e, como efeitos fixos, o momento (interictal e ictal), a hora (interictal e ictal dividido de hora em hora) e a intensidade de dor.

Tal modelo tem como pressuposto que o resíduo obtido através da diferença entre os valores preditos pelo modelo e os valores observados tenham distribuição normal com média 0 e variância constante. Nas situações onde tal pressuposto não foi observado, transformações na variável resposta foram utilizadas.

O ajuste do modelo foi feito através do software SAS versão 9 (SAS/STAT® Version 9, SAS Institute Inc , Cary, NC, USA) <sup>69, 70</sup>.

Foi considerado estatisticamente significativo  $p \leq 0,05$ .



### **3.4. Aspectos Éticos**

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa de nossa Instituição, sob o protocolo 7637/2001 (Anexo B).

## **4. RESULTADOS**

Foram pré-selecionados 13 indivíduos.

Na consulta de seleção, um indivíduo foi excluído por ser hipertenso e fazer uso de propranolol e outro porque se recusou a participar do estudo. Sendo assim, onze indivíduos elegíveis aceitaram participar do estudo.

No decorrer do estudo, mais um indivíduo foi excluído por não realizar corretamente a etapa 3 do estudo (obtenção de medidas da PA e da FC no período ictal) após três tentativas.

Portanto, o número de participantes foi de 10 pacientes com migrânea sem aura conforme os critérios da ICHD-II <sup>7</sup>.

Com relação aos procedimentos do estudo, uma paciente precisou repetir a etapa 3 do estudo (3.2.3. Obtenção de medidas da PA e da FC cardíaca no período ictal) visto que a cefaleia não preenchia todos os critérios de migrânea e outra precisou repetir essa mesma etapa por não realizar corretamente a sequência das aferições.

### **4.1. Descrição dos indivíduos participantes do estudo**

Os indivíduos tinham em média 27,1 anos de idade (mínimo: 21 anos; máximo: 43 anos; dp: 6,4 anos) e nove eram do sexo feminino.

Com relação à escolaridade, uma paciente tinha o ensino fundamental incompleto, uma tinha curso técnico e os demais tinham ensino superior incompleto, sendo que a média de anos de estudo foi de 14 anos (mínimo: 5 anos; máximo: 20 anos; dp 4,7 anos).

Oito pacientes apresentavam história familiar de cefaleia e nenhum apresentava antecedentes de qualquer problema de saúde relevante ou era tabagista. À exceção de uma paciente que já havia feito uso prévio de propranolol e pizotifeno e havia interrompido o tratamento dois anos antes, os (as) demais pacientes nunca tinham feito uso de tratamento preventivo para migrânea.

Seis pacientes não realizavam atividades físicas, dois faziam-na de maneira irregular e outros dois de maneira regular. A média do índice de massa corporal (IMC) dos pacientes foi de 23,1 Kg/m<sup>2</sup> (mínimo: 18,8 Kg/m<sup>2</sup>; máximo: 32,8 Kg/m<sup>2</sup>; dp: 4,3 Kg/m<sup>2</sup>).

Com relação ao uso de bebidas alcoólicas, todos os pacientes referiram não fazer uso ou fazer uso esporadicamente.

Para um melhor entendimento, a descrição dos pacientes com relação à cefaleia foi dividida em informações de acordo com a anamnese e informações de acordo com o diário de dor de 4 semanas.

#### 4.1.1. De acordo com a anamnese

Todos os pacientes receberam diagnóstico de *migrânea sem aura*. Quatro pacientes receberam também diagnóstico de *migrânea com aura*, sendo que três indivíduos haviam apresentado entre 2 e 3 crises de *migrânea com aura* na vida e uma paciente apresentava 1-2 crises por mês. Por meio da anamnese foi possível verificar apenas a existência de crises típicas de migrânea.

A média de idade de início da cefaleia foi de 13,7 anos (mínimo: 4 anos; máximo: 22 anos; dp: 6,7 anos) e a média de tempo de cefaleia foi de 13,4 anos (mínimo: 2 anos; máximo: 26 anos; dp: 8,2 anos).

Considerando-se o período de um mês, a média de dias de dor foi de 6,9 (mínimo: 2 dias; máximo: 14 dias; dp: 3,4 dias), a média de crises de 5,8 (mínimo: 3 crises; máximo: 10 crises; dp: 2,6 crises) e a duração média das crises quando sem tratamento ou com tratamento ineficaz foi de 30,4 horas (mínimo: 4 horas; máximo: 72 horas; dp: 22,5 horas).

Segundo uma escala visual de 0 a 10 (em que 0 corresponde a nenhuma dor ou nenhuma interferência e 10 corresponde à dor máxima ou à máxima interferência) a média da intensidade da dor foi de 7,4 (mínimo: 5; máximo: 10; dp: 1,7), a média de interferência que a cefaleia exercia sobre as atividades profissionais foi de 8,1 (mínimo: 5; máximo: 10; dp: 1,6) e a média de interferência que a cefaleia exercia sobre as atividades de lazer foi de 7,5 (mínimo: 4; máximo: 10; dp: 2,0).

#### 4.1.2. De acordo com o diário de dor de 4 semanas

Dentre os 10 indivíduos do estudo, sete especificaram a duração de cada crise de cefaleia. Sendo assim, os cálculos para a duração das cefaleia basearam-se apenas nesses indivíduos. E, diferentemente do que se obteve por meio da anamnese, a duração das crises nesse caso leva em consideração tanto crises tratadas como as não tratadas.

No período de 4 semanas, o número de dias de dor foi em média de 6,3 dias (mínimo: 3 dias; máximo: 11 dias; dp: 2,7 dias), o número de crises foi em média de 5,3 crises (mínimo: 3 crises; máximo: 10 crises; dp: 2,5 crises) e a duração média das crises foi de 6,6 horas (mínimo: 0,5 hora; máximo: 32 horas; dp: 6,0 horas).

Todos os pacientes apresentaram crises que obedeciam aos critérios para *migrânea sem aura*, com média de 4,4 dias de dor (mínimo: 2 dias; máximo: 11 dias; dp: 2,7 dias), média de 3,4 crises (mínimo: 1 crise; máximo: 10 crises; dp: 2,4 crises) e duração média das crises de 6,6 horas (mínimo: 0,5 hora; máximo: 32 horas; dp: 6,7 horas).

Sete indivíduos apresentaram crises de cefaleia que obedeciam aos critérios para *provável migrânea sem aura*, com média de 2,2 dias de dor (mínimo: 1 dia; máximo: 4 dias; dp 1,3 dias), média de 2,2 crises (mínimo: 1 crise; máximo: 4 crises; dp: 1,3 crises) e duração média das crises de 6,4 horas (mínimo: 1,5 horas; máximo: 12 horas; dp: 3,0 horas).

Três indivíduos apresentaram uma crise cada de cefaleia que obedecia aos critérios para *cefaleia do tipo tensional*, no entanto, apenas dois especificaram a duração da crise. Com isso, a duração média das crises foi de 3,5 horas (mínimo: 3 horas; máximo: 5 horas; dp: 1,4 horas).

Levando em consideração as crises típicas de migrânea e as crises de provável migrânea, a média de dias de dor foi de 6,0 dias (mínimo: 3 dias; máximo: 11 dias; dp: 2,7 dias), a média de crises foi de 5,0 crises (mínimo: 3 crises; máximo: 10 crises; dp: 2,4 crises) e a média de duração das crises foi de 6,6 h (mínimo: 0,5 hora; máximo: 32 horas, dp: 6,3 horas).

A descrição das crises de cefaleia conforme a anamnese e o diário de dor encontra-se resumida na Tabela 1.

Tabela 1 – Descrição dos pacientes quanto às cefaleias, de acordo com a anamnese e o diário de dor.

|               |                       | <i>Dias de dor</i><br>( <i>n ± Dp</i> ) | <i>Crises</i><br>( <i>n ± Dp</i> ) | <i>Duração das crises</i><br>( <i>horas ± Dp</i> ) |
|---------------|-----------------------|---|------------------------------------|--|
| Anamnese      | M                     | 6,9 ± 3,4                               | 5,8 ± 2,6                          | 30,4 ± 22,5 *                                      |
| Diário de dor | Cefaleia <sup>†</sup> | 6,3 ± 2,7                               | 5,2 ± 2,6                          | 6,6 ± 6,0**  |
|               | M                     | 4,4 ± 2,7                               | 3,4 ± 2,4                          | 6,6 ± 6,7**  |
|               | PM <sup>‡</sup>       | 2,2 ± 1,3                               | 2,2 ± 1,3                          | 6,4 ± 3,0**  |
|               | M+PM                  | 6,0 ± 2,7                               | 5,0 ± 2,4                          | 6,6 ± 6,3**  |

M = migrânea, PM = provável migrânea; Dp = desvio padrão

† considerando todos os tipos e subtipos de cefaleia

‡ considerando-se apenas os indivíduos com PM (n=7)

\* sem tratamento ou tratamento ineficaz

\*\* com ou sem tratamento

#### **4.2 Descrição dos dados obtidos durante a crise de migrânea por meio do diário de dor**

De acordo com os diários de dor preenchidos durante a crise de migrânea, observamos que a duração média das cefaleias foi de 5h:28min (mínimo: 3h:00min; máximo: 12h:45min; dp: 3h:12min), enquanto que a duração média das MRPA's foi de 4h:38min (mínimo: 3h:00min; máximo: 7h:35min; dp: 1h:35min).

Com relação às demais características das cefaleias, cinco pacientes apresentaram dor de fraca intensidade, dez tiveram dor de moderada intensidade e seis tiveram dor de forte intensidade. Três apresentaram dor bilateral, quatro dor hemicraniana direita e três dor hemicraniana esquerda. Nove referiram dor do tipo pulsátil, enquanto uma paciente apresentou dor do tipo pressão/aperto. Todos (as) referiram que a dor se agravava com atividade física rotineira, oito apresentaram náuseas, três tiveram vômitos, nove referiram fotofobia e todos (as) referiram fonofobia.

Todos (as) os (as) pacientes fizeram uso de ao menos uma dose de ibuprofeno, com tempo médio de uso após o início da cefaleia de 2h:47min (mínimo: 2h:00min; máximo: 5h:21min; dp: 1h06min). Três pacientes fizeram uso de uma segunda dose de ibuprofeno, com tempo médio de uso após o início da dor de 7h22min (mínimo: 4h00min; máximo: 12h:15min; dp: 4h20min).

### **4.3. Comparação entre as médias dos valores de PAS, PAD, PAM e FC do período interictal e as do período ictal**

#### 4.3.1. PAS

Quando comparamos as médias dos valores de PAS do período interictal com as médias dos valores de PAS do período ictal, observamos que houve uma redução estatisticamente significativa dos valores durante a fase de dor da migrânea (119,09 vs 108,77 – IC95% 7,25-11,58:  $p < 0,01$ ) (Gráfico 1).

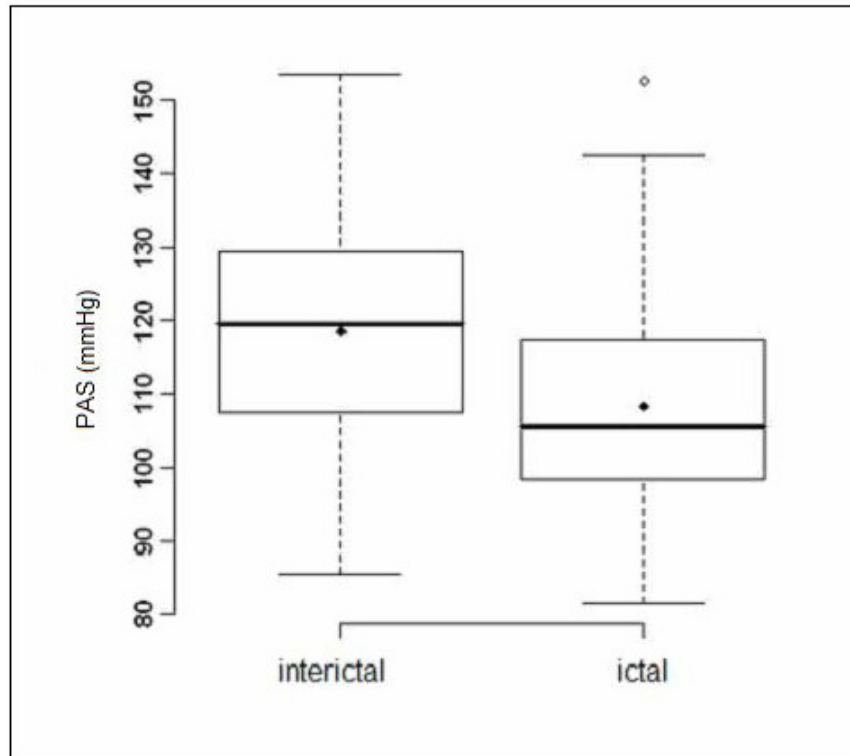


Gráfico 1 – Box-plot para a comparação entre as médias dos valores de pressão arterial sistólica (PAS) do período interictal e ictal (n=10).  
(119,09 vs 108,77;  $p < 0,01$ )

#### 4.3.2. PAD

Quando comparamos as médias dos valores da PAD do período interictal com as médias dos valores de PAD do período ictal, observamos que houve uma redução estatisticamente significativa dos valores durante a fase de dor da migrânea (76,68 vs 70,35; IC95% 3,94 – 7,10;  $p < 0,01$ ) (Gráfico 2).

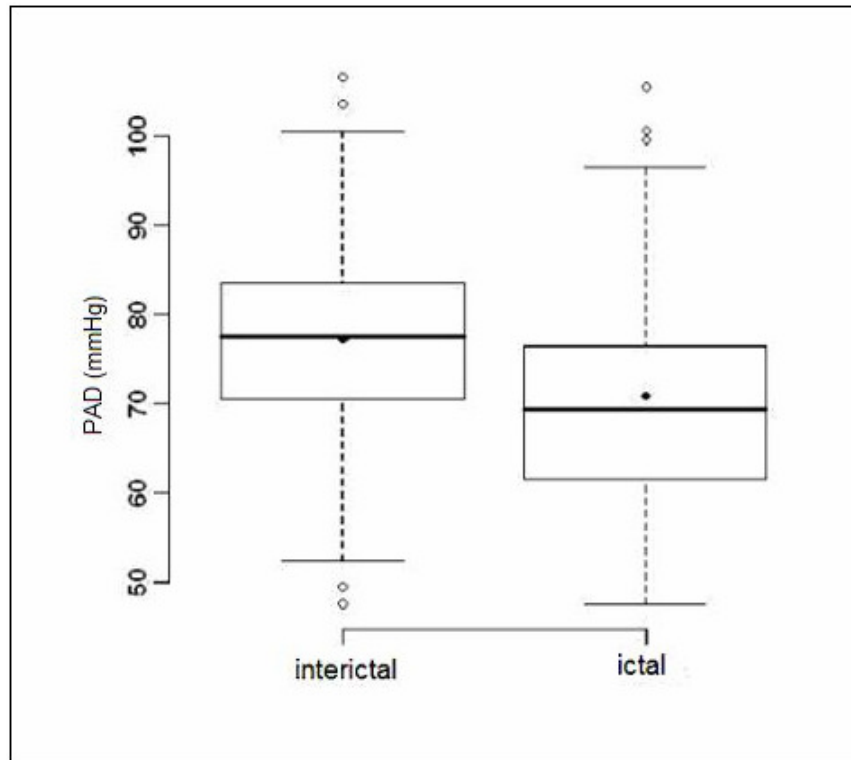


Gráfico 2 – Box-plot para a comparação entre as médias dos valores de pressão arterial diastólica (PAD) do período interictal e ictal (n=10).  
(76,68 vs 70,35;  $p < 0,01$ )

#### 4.3.3. PAM

Quando comparamos as médias dos valores de PAM do período interictal com as médias dos valores de PAM do período ictal, observamos que houve uma redução estatisticamente significativa dos valores durante a fase de dor da migrânea (90,69 vs 83,15; IC95% 5,24 – 9,85;  $p < 0,01$ ) (Gráfico 3).



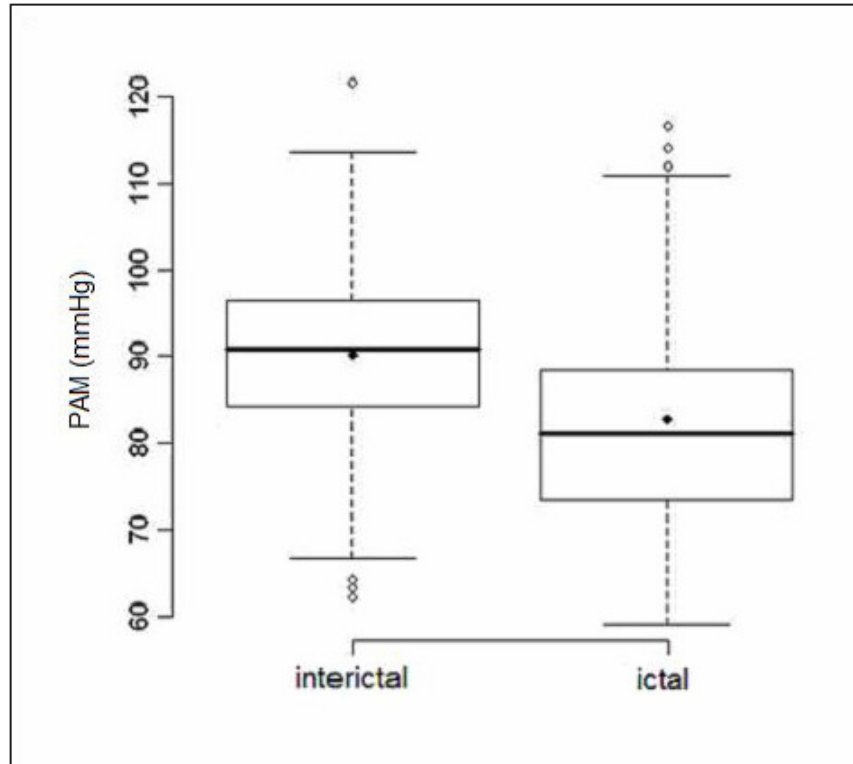


Gráfico 3 – Box-plot para a comparação entre as médias dos valores de pressão arterial média (PAM) do período interictal e ictal (n=10).  
(90,69 vs 83,15;  $p < 0,01$ )

#### 4.3.4. FC

Quando comparamos as médias dos valores de FC do período interictal com as médias dos valores de FC do período ictal, observamos que não houve diferenças estatisticamente significativas dos valores entre os períodos (80,12 vs 80,05; IC95% -0,03 – 0,02;  $p = 0,91$ ) (Gráfico 4).

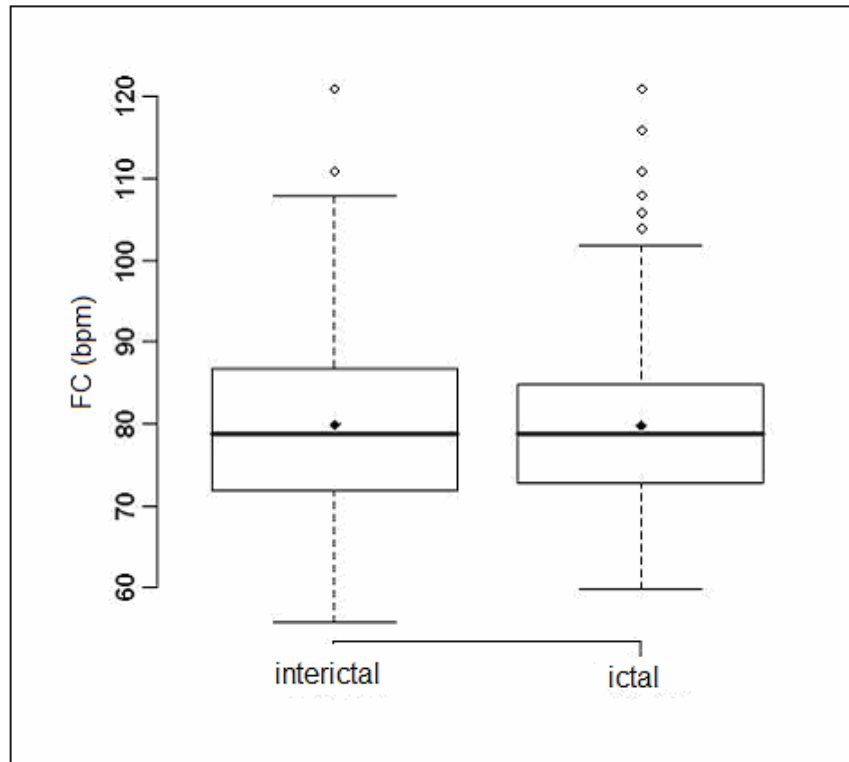


Gráfico 4 – Box-plot para comparação entre as médias dos valores de frequência cardíaca (FC) do período interictal e ictal (n=10).  
(80,12 vs 80,05;  $p=0,91$ )

#### **4.4. Comparação entre as médias dos valores de PAS, PAD, PAM e FC do período interictal e as do período ictal divididas por hora para as quatro primeiras horas de dor**

Tendo em vista que dois pacientes apresentaram apenas 3 horas de dor, na primeira, segunda e terceira horas de cefaleia estão representadas as análises dos dados de todos os pacientes (10), enquanto que na quarta hora de dor está representada a análise dos dados de 8 deles.

##### 4.4.1. PAS

Quando comparamos as médias dos valores de PAS do período interictal com as médias dos valores de PAS do período ictal divididas por hora para as primeiras quatro horas de dor, observamos que houve uma redução estatisticamente significativa dos valores durante a fase de dor da migrânea. A redução foi progressiva entre a 1<sup>a</sup> e 2<sup>a</sup> horas de dor e mantida entre a 2<sup>a</sup> e 4<sup>a</sup> horas de dor (Tabela 2 e Gráfico 5).

Tabela 2 – Comparação entre as médias dos valores de pressão arterial sistólica do período interictal (0) e do período ictal dividido por hora para as quatro primeiras horas de dor (1, 2, 3 e 4).

| <b>Períodos<br/>(hora)</b> | <b>Diferenças<br/>(mmHg)</b> | <b>IC 95%</b> | <b>p-valor</b> |
|----------------------------|------------------------------|---------------|----------------|
| 0-1                        | 5,79                         | 2,59 – 8,99   | < 0,01         |
| 0-2                        | 9,99                         | 6,65 – 13,34  | < 0,01         |
| 0-3                        | 10,59                        | 6,72 – 14,45  | < 0,01         |
| 0-4                        | 10,72                        | 6,24 – 15,20  | < 0,01         |
| 1-2                        | 4,20                         | 0,11 – 8,29   | 0,04           |
| 1-3                        | 4,80                         | 0,27 – 9,33   | 0,04           |
| 1-4                        | 4,93                         | -0,14 – 10,00 | 0,06           |
| 2-3                        | 0,60                         | -4,03 – 5,22  | 0,80           |
| 2-4                        | 0,73                         | -4,43 – 5,88  | 0,78           |
| 3-4                        | 0,13                         | -5,38 – 5,64  | 0,96           |

IC: intervalo de confiança  
n=10 para 1, 2, 3 e n=8 para 4.

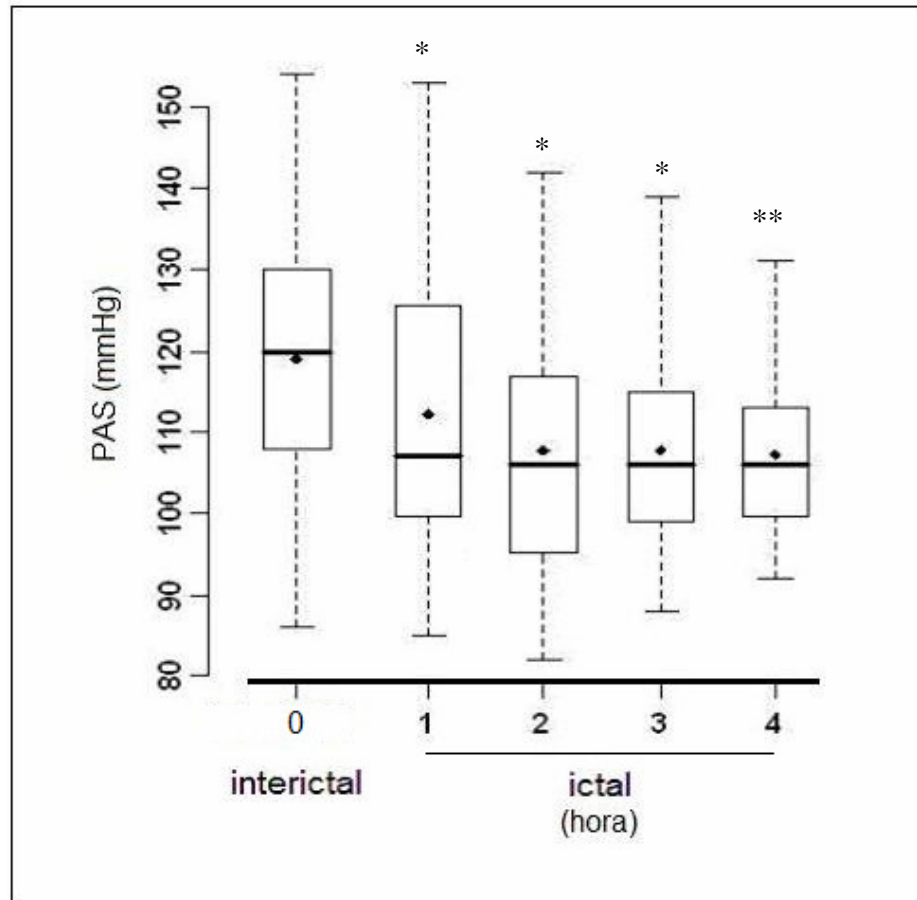


Gráfico 5 – Box-plot para a comparação entre as médias dos valores de pressão arterial sistólica (PAS) do período interictal e do período ictal dividido por hora para as quatro primeiras horas de dor (\*n=10; \*\*n= 8). (p<0,01: 0-1, 0-2, 0-3, 0-4; p<0,05: 1-2, 1-3; p=0,06: 1-4)

#### 4.4.2. PAD

Quando comparamos as médias dos valores de PAD do período interictal com as médias dos valores de PAD do período ictal divididas por hora para as primeiras quatro horas de dor, observamos que houve uma redução estatisticamente significativa dos valores durante a fase de dor da migração. A redução foi progressiva entre a 1<sup>a</sup> e 2<sup>a</sup> horas de dor e mantida entre a 2<sup>a</sup> e 4<sup>a</sup> horas de dor (Tabela 3 e Gráfico 6).

Tabela 3 – Comparação entre as médias dos valores de pressão arterial diastólica do período interictal (0) e período ictal dividido por hora para as quatro primeiras horas de dor (1, 2, 3 e 4).

| <i>Períodos (hora)</i> | <i>Diferenças (mmHg)</i> | <i>IC 95%</i> | <i>p-valor</i> |
|------------------------|--------------------------|---------------|----------------|
| 0-1                    | 2,91                     | 0,58 – 5,24   | = 0,01         |
| 0-2                    | 6,33                     | 3,90 – 8,76   | < 0,01         |
| 0-3                    | 6,36                     | 3,55 – 9,17   | < 0,01         |
| 0-4                    | 6,19                     | 2,93 – 9,45   | < 0,01         |
| 1-2                    | 3,42                     | 0,44 – 6,39   | 0,02           |
| 1-3                    | 3,45                     | 0,15 – 6,79   | 0,04           |
| 1-4                    | 3,28                     | -0,41 – 6,96  | 0,08           |
| 2-3                    | 0,03                     | -3,33 – 3,39  | 0,99           |
| 2-4                    | -0,14                    | -3,89 – 3,61  | 0,94           |
| 3-4                    | -0,17                    | -4,18 – 3,84  | 0,93           |

IC: intervalo de confiança  
n=10 para 1, 2, 3 e n=8 para 4

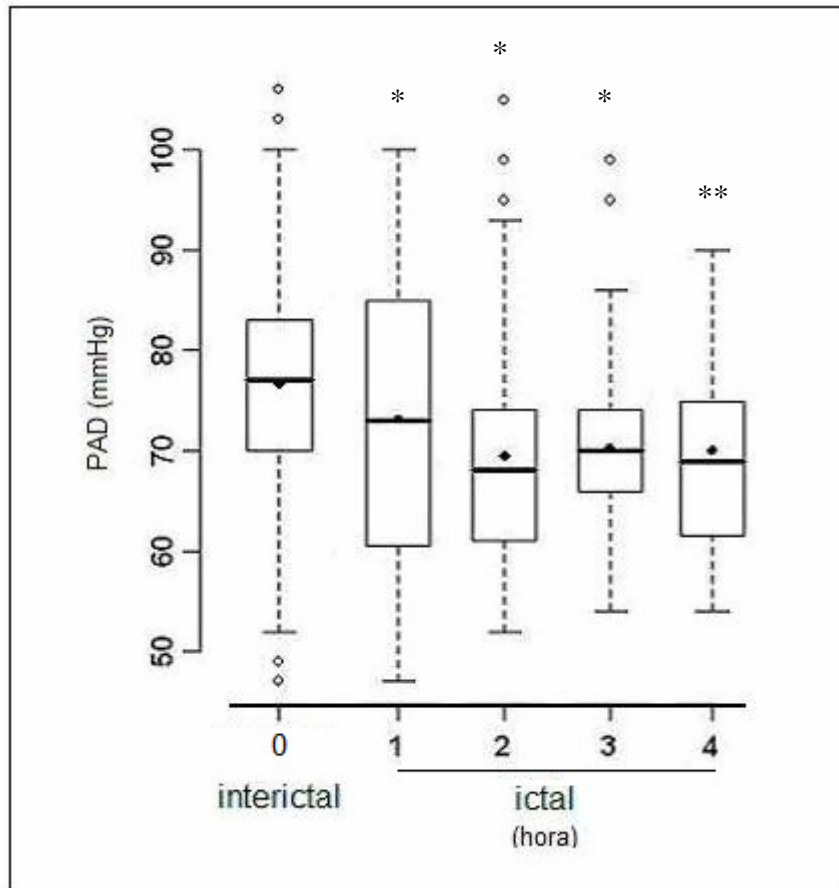


Gráfico 6 – Box-plot para a comparação entre as médias dos valores de pressão arterial diastólica (PAD) do período interictal e do período ictal dividido por hora para as quatro primeiras horas de dor (\*n=10, \*\*n=8). (p≤0,01: 0-1, 0-2, 0-3, 0-4; p<0,05: 1-2, 1-3; p=0,08: 1-4)

#### 4.4.3. PAM

Quando comparamos as médias dos valores de PAM do período interictal com as médias dos valores de PAM do período ictal dividido por hora para as primeiras quatro horas de dor, observamos que houve uma redução estatisticamente significativa dos valores durante a fase de dor da migrânea. A redução foi progressiva entre a 1<sup>a</sup> e 2<sup>a</sup> horas de dor e mantida entre a 2<sup>a</sup> e 4<sup>a</sup> horas de dor (Tabela 4 e Gráfico 7).

Tabela 4 – Comparação entre as médias dos valores da pressão arterial média do período interictal (0) e do período ictal dividido por hora para as quatro primeiras horas de dor (1, 2, 3 e 4).

| <i>Períodos<br/>(hora)</i> | <i>Diferenças<br/>(mmHg)</i> | <i>IC 95%</i> | <i>p-valor</i> |
|----------------------------|------------------------------|---------------|----------------|
| 0-1                        | 4,48                         | 1,03 – 7,93   | = 0,01         |
| 0-2                        | 8,44                         | 4,84 – 12,03  | < 0,01         |
| 0-3                        | 7,93                         | 3,76 – 12,09  | < 0,001        |
| 0-4                        | 8,26                         | 3,49 – 13,03  | < 0,001        |
| 1-2                        | 3,69                         | 0,57 – 6,82   | 0,02           |
| 1-3                        | 3,90                         | 0,43 – 7,36   | 0,03           |
| 1-4                        | 3,79                         | -0,09 – 7,67  | 0,06           |
| 2-3                        | 0,21                         | -3,33 – 3,74  | 0,91           |
| 2-4                        | 0,10                         | -3,85 – 4,04  | 0,96           |
| 3-4                        | -0,11                        | -4,32 – 4,10  | 0,96           |

IC: intervalo de confiança  
n=10 para 1, 2, 3 e n=8 para 4

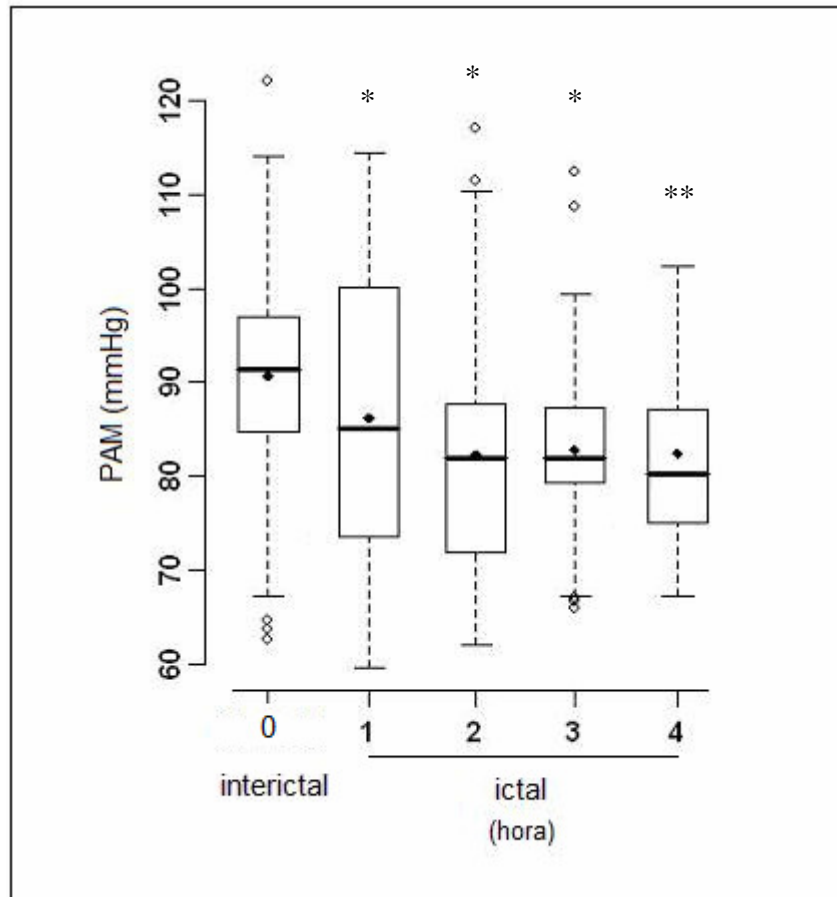


Gráfico 7 – Box-plot para comparação entre as médias dos valores de pressão arterial média (PAM) do período interictal e período ictal dividido por hora para as quatro primeiras horas de dor (\*n=10, \*\*n=8).  
( $p \leq 0,01$ : 0-1, 0-2;  $p < 0,001$ : 0-3, 0-4;  $p < 0,05$ : 1-2, 1-3;  $p = 0,06$ : 1-4)

#### 4.4.4. FC

Quando comparamos as médias dos valores de FC do período interictal com as médias dos valores de FC do período ictal dividido por hora para as primeiras quatro horas de dor, observamos que houve aumento estatisticamente significativo dos valores na primeira hora de dor da migração, sem diferenças significativas com relação às demais horas de dor (Tabela 5 e Gráfico 8).



Tabela 5 – Comparação entre as médias dos valores de frequência cardíaca do período interictal (0) e período ictal dividido por hora para as quatro primeiras horas de dor (1, 2, 3 e 4).

| <b>Períodos<br/>(hora)</b> | <b>Diferenças*<br/>(bpm)</b> | <b>IC 95%*</b> | <b>p-valor</b> |
|----------------------------|------------------------------|----------------|----------------|
| 0-1                        | -0,04                        | -0,08 – -0,01  | 0,02           |
| 0-2                        | 0,02                         | -0,01 – 0,06   | 0,20           |
| 0-3                        | 0,03                         | -0,01 – 0,07   | 0,16           |
| 0-4                        | 0,03                         | -0,02 – 0,08   | 0,29           |
| 1-2                        | 0,07                         | 0,02 – 0,11    | < 0,01         |
| 1-3                        | 0,07                         | 0,02 – 0,12    | < 0,01         |
| 1-4                        | 0,07                         | 0,01 – 0,12    | 0,02           |
| 2-3                        | 0,01                         | -0,04 – 0,06   | 0,81           |
| 2-4                        | 0,00                         | -0,05 – 0,06   | 0,92           |
| 3-4                        | 0,00                         | -0,06 – 0,06   | 0,91           |

IC: intervalo de confiança

n=10 para 1, 2, 3 e n=8 para 4

\*Foi aplicada a transformação logarítmica

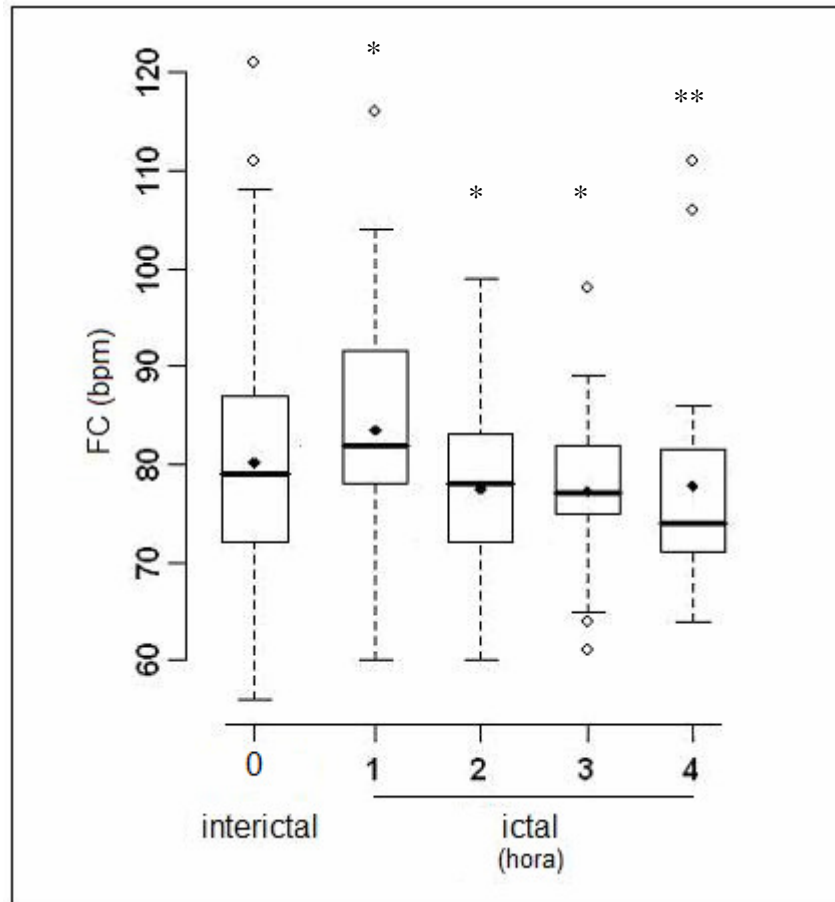


Gráfico 8 – Box-plot para a comparação entre as médias dos valores de frequência cardíaca (FC) do período interictal e do período ictal dividido por hora para as quatro primeiras horas de dor (\*n=10, \*\*n=8). (p<0,01: 1-2,1-3; p<0,05: 0-1, 1-4).

#### 4.5. Comparação entre as médias dos valores de PAS, PAD, PAM e FC do período ictal antes e depois do uso de ibuprofeno

Tendo em vista que uma paciente não realizou MRPA após o uso de ibuprofeno, a comparação das variáveis em função do uso do ibuprofeno contou com a participação de nove pacientes.

Quando comparamos as médias dos valores de PAS, PAD, PAM e FC realizadas antes do uso do ibuprofeno com as médias dos valores de PAS, PAD e FC realizadas após o uso deste analgésico, observamos que não houve alterações significativas das variáveis analisadas em função do medicamento (Tabela 6 e Gráficos 9 a 12).

Tabela 6 – Comparação entre as médias dos valores de pressão arterial sistólica (PAS), pressão arterial diastólica (PAD), pressão arterial média (PAM) e frequência cardíaca (FC) do período ictal antes e depois do uso de ibuprofeno (n=9).

| <i>Variável</i> | <i>Diferenças<br/>(mmHg ou bpm)</i> | <i>IC 95%</i> | <i>p-valor</i> |
|-----------------|-------------------------------------|---------------|----------------|
| PAS             | 2,80                                | -1,84 – 7,43  | 0,24           |
| PAD             | 2,11                                | -1,74 – 5,95  | 0,28           |
| PAM             | 2,34                                | -1,68 – 6,35  | 0,25           |
| FC*             | 0,03                                | -0,01 – 0,07  | 0,17           |

\*foi aplicada a transformação logarítmica

IC: intervalo de confiança

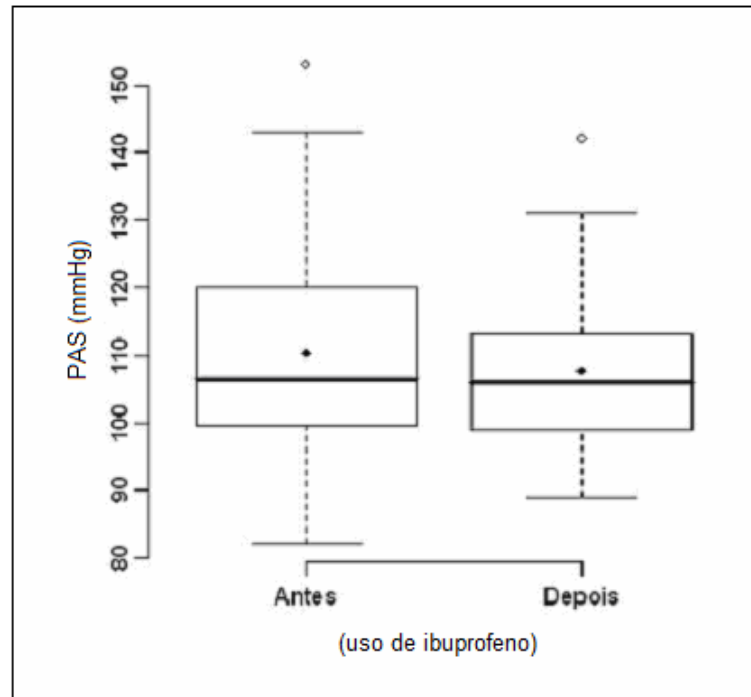


Gráfico 9 – Box-plot para comparação entre as médias dos valores de pressão arterial sistólica (PAS) do período ictal antes e depois do uso de ibuprofeno (n=9). (110,38 vs 107,58;  $p=0,24$ )

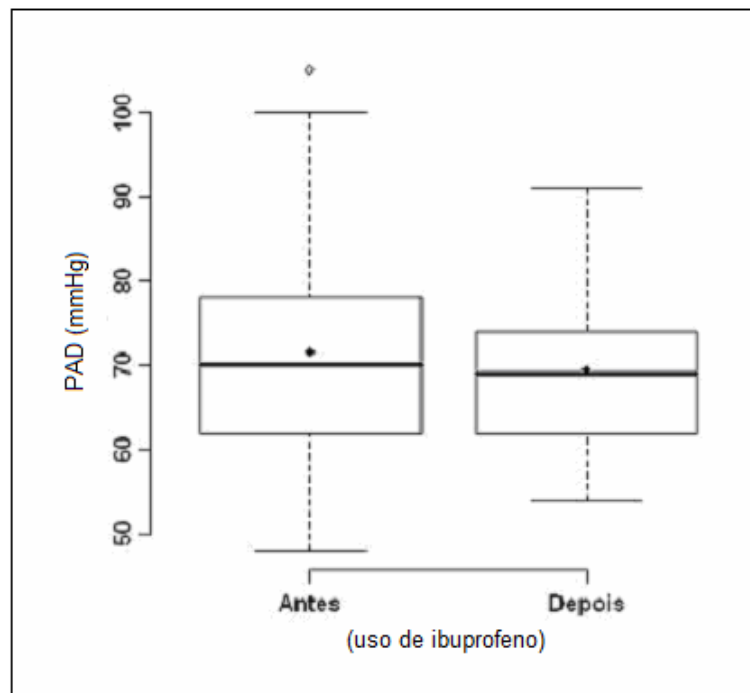


Gráfico 10 – Box-plot para comparação entre as médias dos valores de pressão arterial diastólica (PAD) do período ictal antes e depois do uso de ibuprofeno (n=9). (71,65 vs 69,54;  $p=0,28$ )

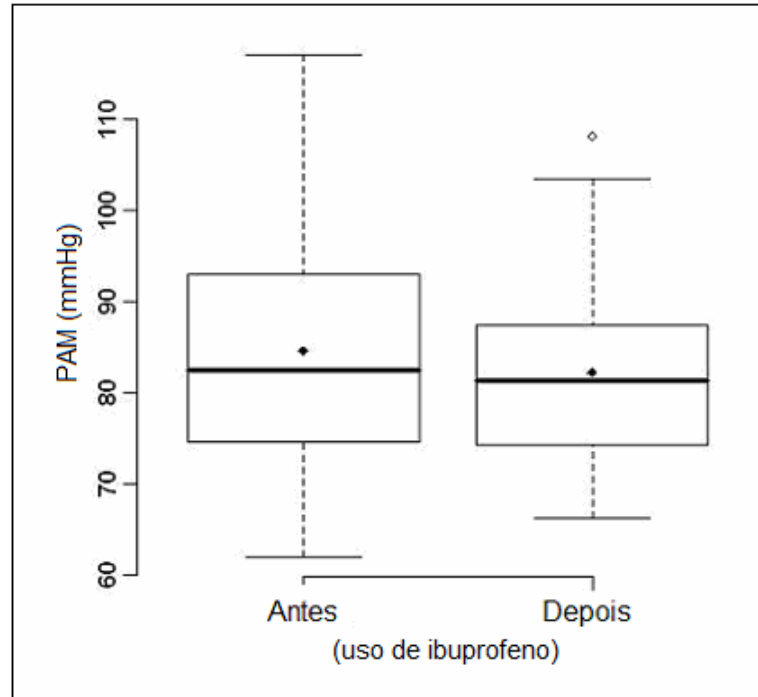


Gráfico 11 – Box-plot para comparação entre as médias dos valores de pressão arterial média (PAM) do período ictal antes e depois do uso de ibuprofeno (n=9). (84,55 vs 82,21;  $p=0,25$ )

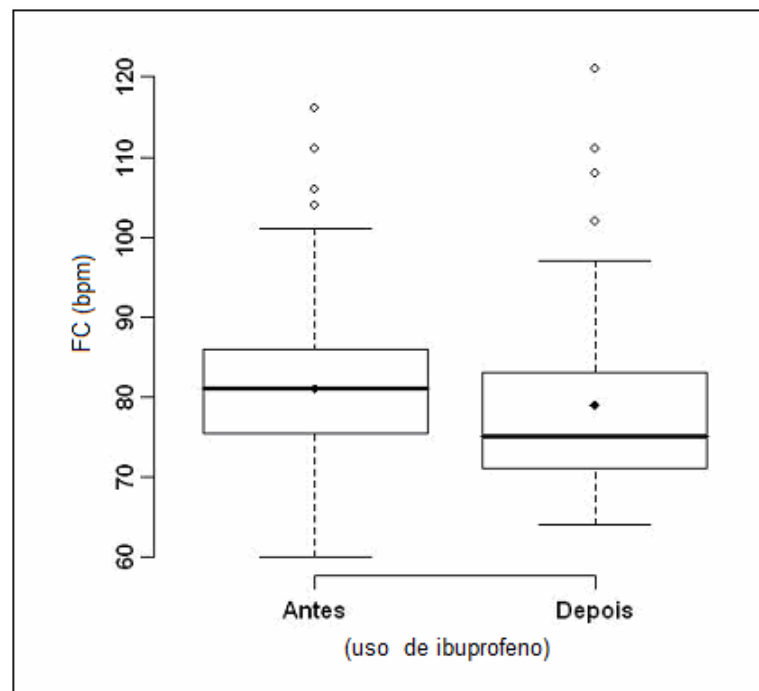


Gráfico 12 – Box-plot para comparação entre as médias dos valores da frequência cardíaca (FC) do período ictal antes e depois do uso de ibuprofeno (n=9). (81,03 vs 78,92;  $p=0,17$ )

#### 4.6. Comparação entre as médias dos valores de PAS, PAD, PAM e FC do período ictal em função da intensidade de dor

##### 4.6.1. PAS

Quando comparamos as médias dos valores de PAS em função da intensidade de dor durante a crise de migrânea, observamos que os valores durante a dor de forte intensidade foram significativamente inferiores quando comparadas com os valores durante a dor de fraca intensidade. Não houve diferenças significativas na comparação entre os valores de PAS do período de dor de fraca e de moderada intensidade, bem como não houve diferenças significativas entre os valores de PAS durante o período de dor de moderada e de forte intensidade (Tabela 7).

Tabela 7 – Comparação entre as médias dos valores da pressão arterial sistólica do período ictal em função da intensidade de dor.

| <i>Intensidade de dor*</i> | <i>Diferenças (mmHg)</i> | <i>IC 95%</i> | <i>p-valor</i> |
|----------------------------|--------------------------|---------------|----------------|
| 1-2                        | 1,46                     | -2,25 – 5,17  | 0,44           |
| 2-3                        | 3,01                     | -4,06 – 10,08 | 0,40           |
| 1-3                        | 5,26                     | 0,86 – 9,66   | 0,02           |

\*1- fraca, 2- moderada, 3- forte  
IC: intervalo de confiança

##### 4.6.2. PAD

Quando comparamos as médias dos valores de PAD em função da intensidade de dor durante a crise de migrânea, observamos que os valores durante a dor de moderada intensidade foram significativamente inferiores quando comparadas com os valores durante a dor de leve intensidade. Não houve diferenças significativas na comparação entre os valores de PAD durante a dor de moderada e forte intensidade, bem como não houve diferenças significativas entre os valores de PAD durante a dor de leve e de forte intensidade (Tabela 8).

Tabela 8 – Comparação entre as médias dos valores da pressão arterial diastólica do período ictal em função da intensidade de dor.

| <i>Intensidade de dor*</i> | <i>Diferenças (mmHg)</i> | <i>IC 95%</i> | <i>p-valor</i> |
|----------------------------|--------------------------|---------------|----------------|
| 1-2                        | 5,00                     | 1,59 – 8,41   | < 0,01         |
| 2-3                        | 0,18                     | -5,64 – 5,99  | 0,95           |
| 1-3                        | 1,90                     | -1,67 – 5,48  | 0,29           |

\*1- fraca, 2- moderada, 3- forte  
IC: intervalo de confiança

#### 4.6.3. PAM

Quando comparamos as médias dos valores de PAM em função da intensidade de dor durante a crise de migrânea, observamos que os valores foram significativamente menores no período de dor de moderada intensidade quando comparados com os valores do período de dor de fraca intensidade. Não houve diferença na comparação dos valores de PAM entre os períodos de dor de moderada e de forte intensidade, bem como não houve diferença dos valores de PAM entre os períodos de dor de leve e de forte intensidade (Tabela 9).

Tabela 9 – Comparação entre os valores de pressão arterial média do período ictal em função da intensidade de dor.

| <i>Intensidade de dor*</i> | <i>Diferenças (mmHg)</i> | <i>IC 95%</i> | <i>p-valor</i> |
|----------------------------|--------------------------|---------------|----------------|
| 1-2                        | 3,82                     | 0,50 – 7,15   | 0,02           |
| 2-3                        | 1,14                     | -5,00 – 7,27  | 0,71           |
| 1-3                        | 3,03                     | -0,48 – 6,55  | 0,09           |

\*1- fraca, 2- moderada, 3- forte  
IC: intervalo de confiança

#### 4.6.4. FC

Não houve diferenças significativas entre as médias dos valores de FC durante a fase de dor da migrânea em função da intensidade de dor (Tabela 10).

Tabela 10 – Comparação entre as médias dos valores de frequência cardíaca do período ictal em função da intensidade de dor.

| <i>Intensidade de dor*</i> | <i>Diferenças (bpm)</i> | <i>IC 95%</i> | <i>p-valor</i> |
|----------------------------|-------------------------|---------------|----------------|
| 1-2                        | -0,03                   | -0,10 – 0,03  | 0,26           |
| 2-3                        | -0,02                   | -0,09 – 0,05  | 0,57           |
| 1-3                        | -0,05                   | -0,18 – 0,07  | 0,41           |

\* 1- fraca, 2- moderada, 3- forte  
IC: intervalo de confiança



## **6. CONCLUSÕES**

1. De um modo geral, durante a fase de dor da migrânea, em comparação com os períodos livres de dor, observamos redução da PAS, da PAD e da PAM.
2. De um modo geral, durante a fase de dor da migrânea, em comparação com os períodos livre de dor, não observamos alterações na FC.
3. Quando dividimos as médias dos valores do período ictal por hora e comparamos com as médias dos valores do período interictal, observamos uma redução progressiva das médias dos valores de PAS, PAD e PAM da 1<sup>a</sup> até a 2<sup>a</sup> hora de dor, seguida por manutenção dos valores entre a 2<sup>a</sup> e 4<sup>a</sup> horas de dor.
4. Quando dividimos as médias dos valores do período ictal por hora e comparamos com as médias dos valores do período interictal, observamos um aumento das médias dos valores de FC apenas na 1<sup>a</sup> hora de dor, sem alterações nas 2<sup>a</sup>, 3<sup>a</sup> e 4<sup>a</sup> horas de dor.
5. O uso de ibuprofeno 400 mg não alterou a PAS, a PAD, a PAM e a FC.
6. Durante a fase de dor da migrânea, a PA tende a ter valores menores nos períodos de dor de moderada e forte intensidades quando comparada com os períodos de dor de fraca intensidade.
7. Durante a fase de dor da migrânea, não houve alterações significativas da FC em função da intensidade de dor.

## 7. REFERÊNCIAS\*

1. Lipton RB, Bigal ME. The epidemiology of migraine. *Am J Med.* Mar 2005;118 Suppl 1:3S-10S.
2. Queiroz LP, Peres MF, Piovesan EJ, et al. A nationwide population-based study of migraine in Brazil. *Cephalalgia.* 2009;29(6):642-9.
3. Stewart WF, Linet MS, Celentano DD, Van Natta M, Ziegler D. Age- and sex-specific incidence rates of migraine with and without visual aura. *Am J Epidemiol.* 1991;134(10):1111-20.
4. Leonardi M, Mathers C. Global burden of migraine in the Year 2000: summary of methods and data sources. *Global Burden of Disease.* 2000:1-18.
5. Leonardi M, Steiner TJ, Scher AT, Lipton RB. The global burden of migraine: measuring disability in headache disorders with WHO's Classification of Functioning, Disability and Health (ICF). *J Headache Pain.* 2005;6(6):429-40.
6. Classification and diagnostic criteria for headache disorders, cranial neuralgias and facial pain. Headache Classification Committee of the International Headache Society. *Cephalalgia.* 1988;8 Suppl 7:1-96.
7. The International Classification of Headache Disorders: 2nd edition. *Cephalalgia.* 2004;24 Suppl 1:9-160.
8. Giffin NJ, Ruggiero L, Lipton RB, et al. Premonitory symptoms in migraine: an electronic diary study. *Neurology.* 2003;60(6):935-40.
9. Kelman L. The premonitory symptoms (prodrome): a tertiary care study of 893 migraineurs. *Headache.* 2004;44(9):865-72.
10. Quintela E, Castillo J, Munoz P, Pascual J. Premonitory and resolution symptoms in migraine: a prospective study in 100 unselected patients. *Cephalalgia.* 2006;26(9):1051-60.

---

\*De acordo com o Estilo Vancouver

11. Schoonman GG, Evers DJ, Terwindt GM, van Dijk JG, Ferrari MD. The prevalence of premonitory symptoms in migraine: a questionnaire study in 461 patients. *Cephalalgia*. 2006;26(10):1209-13.
12. Russell MB, Olesen J. A nosographic analysis of the migraine aura in a general population. *Brain*. 1996;119 ( Pt 2):355-61.
13. Zagami AS, Bahra A. Symptomatology of migraines without aura. In: Olesen J, Goadsby PJ, Ramadan NM, Tfelt-Hansen P, Welch KM, editors. *The Headaches*. 3rd ed. Philadelphia, PA, USA: Lippincott Williams & Wilkins; 2006.p.399-405.
14. Buzzi MG, Moskowitz MA. The pathophysiology of migraine: year 2005. *J Headache Pain*. 2005;6(3):105-11.
15. Borsook D, Burstein R, Moulton E, Becerra L. Functional imaging of the trigeminal system: applications to migraine pathophysiology. *Headache*. 2006;46 Suppl 1:S32-8.
16. Sanchez-Del-Rio M, Reuter U, Moskowitz MA. New insights into migraine pathophysiology. *Curr Opin Neurol*. 2006;19(3):294-8.
17. Wessman M, Kaunisto MA, Kallela M, Palotie A. The molecular genetics of migraine. *Ann Med*. 2004;36(6):462-73.
18. Gardner KL. Genetics of migraine: an update. *Headache*. 2006;46 Suppl 1:S19-24.
19. Wessman M, Terwindt GM, Kaunisto MA, Palotie A, Ophoff RA. Migraine: a complex genetic disorder. *Lancet Neurol*. 2007;6(6):521-32.
20. Olesen J, Goadsby PJ. The Headache Mechanism. In: Olesen J, Goadsby PJ, Ramadan NM, Tfelt-Hansen P, Welch KM, editors. *The Headache*. 3rd ed. Philadelphia, PA, USA: Lippincott Williams & Wilkins; 2006.p.251-393.
21. Olesen J. The role of nitric oxide (NO) in migraine, tension-type headache and cluster headache. *Pharmacol Ther*. 2008;120(2):157-71.
22. Gallai V, Sarchielli P. Nitric oxide in primary headaches. *J Headache Pain*. 2000;1:145-54.

23. Zicari A, Giacobuzzo M, Martelletti P. Nitric oxide: emerging implications for headache mechanics. *J Headache Pain*. 2001;2:67-72.
24. Goadsby PJ. Migraine pathophysiology. *Headache*. 2005;45 Suppl 1:S14-24.
25. Goadsby PJ. Pathophysiology of migraine. *Neurol Clin*. 2009;27(2):335-60.
26. Drummond PD. Extracranial and cardiovascular reactivity in migrainous subjects. *J Psychosom Res*. 1982;26(3):317-31.
27. Drummond PD. Extracranial vascular changes during headache, exercise and stress. *J Psychosom Res*. 1984;28(2):133-38.
28. Hassinger HJ, Semenchuk EM, O'Brien WH. Cardiovascular responses to pain and stress in migraine. *Headache*. 1999;39(9):605-15.
29. de Hoon JN, Willigers JM, Troost J, Struijker-Boudier HA, van Bortel LM. Cranial and peripheral interictal vascular changes in migraine patients. *Cephalalgia*. 2003;23(2):96-104.
30. Silva FA, Rueda-Clausen CF, Silva SY, et al. Endothelial function in patients with migraine during the interictal period. *Headache*. 2007;47(1):45-51.
31. Yetkin E, Ozisik H, Ozcan C, Aksoy Y, Turhan H. Decreased endothelium-dependent vasodilatation in patients with migraine: a new aspect to vascular pathophysiology of migraine. *Coron Artery Dis*. 2006;17(1):29-33.
32. Yetkin E, Ozisik H, Ozcan C, Aksoy Y, Turhan H. Increased dilator response to nitrate and decreased flow-mediated dilatation in migraineurs. *Headache*. 2007;47(1):104-10.
33. Pierangeli G, Parchi P, Barletta G, Chiogna M, Lugaresi E, Cortelli P. Power spectral analysis of heart rate and diastolic blood pressure variability in migraine with and without aura. *Cephalalgia*. 1997;17(7):756-60; discussion 719-20.
34. Takeshima T, Mishima T, Tabata M, Burioka N, Nakashima K. Acrophase amplitude of ambulatory blood pressure decreases in migraineurs. *Headache*. 1997;37(9):577-82.

35. Shechter A, Stewart WF, Silberstein SD, Lipton RB. Migraine and autonomic nervous system function: a population-based, case-control study. *Neurology*. 2002;58(3):422-27.
36. Cortelli P, Pierangeli G, Parchi P, Contin M, Baruzzi A, Lugaresi E. Autonomic nervous system function in migraine without aura. *Headache*. 1991;31(7):457-62.
37. Gotoh F, Komatsumoto S, Araki N, Gomi S. Noradrenergic nervous activity in migraine. *Arch Neurol*. Sep 1984;41(9):951-955.
38. Pogacnik T, Segal S, Pecnik B, Kiauta T. Autonomic function testing in patients with migraine. *Headache*. 1993;33(10):545-50.
39. Thomsen LL, Iversen HK, Boesen F, Olesen J. Transcranial Doppler and cardiovascular responses during cardiovascular autonomic tests in migraineurs during and outside attacks. *Brain*. 1995;118 (Pt 5):1319-27.
40. Sanya EO, Brown CM, von Wilmowsky C, Neundorfer B, Hilz MJ. Impairment of parasympathetic baroreflex responses in migraine patients. *Acta Neurol Scand*. 2005;111(2):102-7.
41. Janeway TC. A clinical study of hypertensive cardiovascular disease. *Arch Intern Med*. 1913;12:755-798.
42. Cooper WD, Glover DR, Hormbrey JM, Kimber GR. Headache and blood pressure: evidence of a close relationship. *J Hum Hypertens*. 1989;3(1):41-4.
43. Cirillo M, Stellato D, Lombardi C, De Santo NG, Covelli V. Headache and cardiovascular risk factors: positive association with hypertension. *Headache*. 1999;39(6):409-16.
44. Jousilahti P, Tuomilehto J, Rastenyte D, Vartiainen E. Headache and the risk of stroke: a prospective observational cohort study among 35,056 Finnish men and women. *Arch Intern Med*. 2003;163(9):1058-62.
45. Law M, Morris JK, Jordan R, Wald N. Headaches and the treatment of blood pressure: results from a meta-analysis of 94 randomized placebo-controlled trials with 24,000 participants. *Circulation*. 2005;112(15):2301-6.

46. Leviton A, Malvea B, Graham JR. Vascular diseases, mortality, and migraine in the parents of migraine patients. *Neurology*. 1974;24(7):669-72.
47. Mathew NT. Migraine and hypertension. *Cephalalgia*. 1999;19 Suppl 25:17-9.
48. Prentice D, Heywood J. Migraine and hypertension. Is there a relationship? *Aust Fam Physician*. 2001;30(5):461-5.
49. Scher AI, Terwindt GM, Picavet HS, Verschuren WM, Ferrari MD, Launer LJ. Cardiovascular risk factors and migraine: the GEM population-based study. *Neurology*. 2005;64(4):614-20.
50. Hagen K, Stovner LJ, Vatten L, Holmen J, Zwart JA, Bovim G. Blood pressure and risk of headache: a prospective study of 22 685 adults in Norway. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2002;72(4):463-6.
51. 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):1303-6.
52. Tzourio C, Gagniere B, El Amrani M, Alperovitch A, Bousser MG. Relationship between migraine, blood pressure and carotid thickness. A population-based study in the elderly. *Cephalalgia*. 2003;23(9):914-20.
53. Badran RH, Weir RJ, McGuinness JB. Hypertension and headache. *Scott Med J*. 1970;15(2):48-51.
54. Waters WE. Headache and blood pressure in the community. *Br Med J*. 1971;1(5741):142-3.
55. Rasmussen BK, Olesen J. Symptomatic and nonsymptomatic headaches in a general population. *Neurology*. 1992;42(6):1225-31.
56. Weiss NS. Relation of high blood pressure to headache, epistaxis, and selected other symptoms. The United States Health Examination Survey of Adults. *N Engl J Med*. 1972;287(13):631-3.
57. Benseñor IM. Hypertension and headache: a coincidence without any real association. *Sao Paulo Med J*. 2003;121(5):183-4.

58. Muiesan ML, Padovani A, Salvetti M, et al. Headache: Prevalence and relationship with office or ambulatory blood pressure in a general population sample (the Vobarno Study). *Blood Press*. 2006;15(1):14-9.
59. Pereira M, Lunet N, Azevedo A, Barros H. Differences in prevalence, awareness, treatment and control of hypertension between developing and developed countries. *J Hypertens*. 2009;27(5):963-75.
60. Stovner L, Hagen K, Jensen R, et al. The global burden of headache: a documentation of headache prevalence and disability worldwide. *Cephalalgia*. 2007;27(3):193-210.
61. Kruszewski P, Bieniaszewski L, Neubauer J, Krupa-Wojciechowska B. Headache in patients with mild to moderate hypertension is generally not associated with simultaneous blood pressure elevation. *J Hypertens*. 2000;18(4):437-44.
62. 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):252-5.
63. Bensenor IJ, Lotufo PA, Mion D, Jr., Martins MA. Blood pressure behaviour in chronic daily headache. *Cephalalgia*. 2002;22(3):190-4.
64. Secil Y, Unde C, Beckmann YY, Bozkaya YT, Ozerkan F, Basoglu M. Blood Pressure Changes in Migraine Patients before, during and after Migraine Attacks. *Pain Pract*. 2010. [Epub ahead of print]
65. [IV Brazilian guidelines in arterial hypertension]. *Arq Bras Cardiol*. 2004;82 (Suppl 4):7-22.
66. [III Guidelines for the Use of Ambulatory Blood Pressure Monitoring - ambulatory monitoring of blood pressure. Sociedade Brasileira de Hipertensao]. *Arq Bras Cardiol*. 2001;77:384-9.
67. [I Guidelines for the Use of Home Blood Pressure Monitoring. Sociedade Brasileira de Hipertensao]. *Arq Bras Cardiol*. 2001;77:390-3.
68. Mclean RA, Sanders WL, Stroup WW. A Unified Approach to Mixed linear Models. *The American Statistician*. Vol 45; 1991.p.54-64.

69. SAS/STAT® User's Guide [computer program]. Version 9. Cary, NC, USA: SAS Institute Inc; 2002-2003.
70. SAS System for Mixed Models [computer program]. Version. Cary, NC, USA: SAS Institute Inc; 1996.
71. Menken M, Munsat TL, Toole JF. The global burden of disease study: implications for neurology. *Arch Neurol*. 2000;57(3):418-20.
72. Graham JR, Wolf HG. Mechanisms of migraine headache and action of ergotamine tartrate. *Arch Neurol Psychiatry*. 1938;39:727-63.
73. Ludwig J, Barstsch T, Wasner G, Baron R. Autonomic dysfunction in migraine. In: Olesen J, Goadsby PJ, Ramadan NM, Tfelt-Hansen P, Welch KM, editors. *The Headaches*. 3rd ed. Philadelphia, PA, USA: Lippincott Williams & Wilkins; 2006.p.377-383.
74. Gudmundsson LS, Thorgeirsson G, Sigfusson N, Sigvaldason H, Johannsson M. Migraine patients have lower systolic but higher diastolic blood pressure compared with controls in a population-based study of 21,537 subjects. The Reykjavik Study. *Cephalalgia*. 2006;26(4):436-44.
75. Siberstein SD, Lipton RB, Solomon S, Mathew NT. Classification of daily and near-daily headaches: proposed revisions to the IHS criteria. *Headache*. 1994;34(1):1-7.
76. Middeke M, Lemmer B, Schaaf B, Eckes L. Prevalence of hypertension-attributed symptoms in routine clinical practice: a general practitioners-based study. *J Hum Hypertens*. 2008;22(4):252-58.
77. Pfeiffers C, Dreisbach RH, Roby CC, Glass HG. *J Lab Clin Med*. 1943;28:1219.
78. Pickering TG. Effects of stress and behavioral interventions in hypertension. Pain and blood pressure. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2003;5(5):359-61.
79. Victor RG, Leimbach WN, Jr., Seals DR, Wallin BG, Mark AL. Effects of the cold pressor test on muscle sympathetic nerve activity in humans. *Hypertension*. 1987;9(5):429-36.



80. Fagius J, Karhuvaara S, Sundlof G. The cold pressor test: effects on sympathetic nerve activity in human muscle and skin nerve fascicles. *Acta Physiol Scand.* 1989;137(3):325-34.
81. Nordin M, Fagius J. Effect of noxious stimulation on sympathetic vasoconstrictor outflow to human muscles. *J Physiol.* 1995;489 ( Pt 3):885-94.
82. Burton AR, Birznieks I, Bolton PS, Henderson LA, Macefield VG. Effects of deep and superficial experimentally induced acute pain on muscle sympathetic nerve activity in human subjects. *J Physiol.* 2009;587(Pt 1):183-93.
83. Lewis T. *Pain.* London: McMillan; 1942.
84. Feinstein B, Langton JN, Jameson RM, Schiller F. Experiments on pain referred from deep somatic tissues. *J Bone Joint Surg Am.* 1954;36-A(5):981-997.
85. Cui J, Wilson TE, Crandall CG. Baroreflex modulation of muscle sympathetic nerve activity during cold pressor test in humans. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2002;282(5):H1717-23.
86. Mourot L, Bouhaddi M, Regnard J. Effects of the cold pressor test on cardiac autonomic control in normal subjects. *Physiol Res.* 2009;58(1):83-91.
87. Casey DP, Braith RW, Pierce GL. Changes in central artery blood pressure and wave reflection during a cold pressor test in young adults. *Eur J Appl Physiol.* 2008;103(5):539-43.
88. Figueroa A, Trivino JA, Sanchez-Gonzalez MA, Vicil F. Oral L-citrulline supplementation attenuates blood pressure response to cold pressor test in young men. *Am J Hypertens.* 2010;23(1):12-6.
89. Mei H, Gu D, Rice TK, et al. Heritability of blood pressure responses to cold pressor test in a Chinese population. *Am J Hypertens.* 2009;22(10):1096-100.
90. Yakinci C, Mungen B, Er H, Durmaz Y, Karabiber H. Autonomic nervous system function in childhood migraine. *Pediatr Int.* 1999;41(5):529-33.
91. Sherwood A. Use of impedance cardiography in cardiovascular reactivity research. In: Blascovich J, Katkin ES, editores. *Cardiovascular reactivity to*

psychological stress and disease. Washington, DC: American Psychophysiological Association; 1993.p.157-99.

92. Domingues RB, Fonseca KB, Ziviane LF, Domingues SA, Vassalo D. Altered Cardiovascular Reactivity to Mental Stress But Not to Cold Pressure Test in Migraine. *Headache*. 2009;50(1):133-7.
93. Stronks DL, Tulen JH, Verheij R, et al. Serotonergic, catecholaminergic, and cardiovascular reactions to mental stress in female migraine patients. A controlled study. *Headache*. 1998;38(4):270-80.
94. Oi K, Yamada Y. Noxious stimulation reduces blood pressure but not flow in the internal carotid artery as measured in rabbits. *Anesth Prog*. 1990;37(1):24-8.
95. Lang S, Lanigan DT, van der Wal M. Trigemino-cardiac reflexes: maxillary and mandibular variants of the oculocardiac reflex. *Can J Anaesth*. 1991;38(6):757-60.
96. Ohshita N, Nakajo N, Takemura M. Characteristics of the trigeminal depressor response in cats. *J Neurosci Res*. 2004;76(6):891-901.
97. Shearer ES, Wenstone R. Bradycardia during elevation of zygomatic fractures. A variation of the oculocardiac reflex. *Anaesthesia*. 1987;42(11):1207-8.
98. Bainton R, Barnard N, Wiles JR, Brice J. Sinus arrest complicating a bitemporal approach to the treatment of pan-facial fractures. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 1990;28(2):109-10.
99. Barnard NA, Bainton R. Bradycardia and the trigeminal nerve. *J Craniomaxillofac Surg*. 1990;18(8):359-60.
100. Meng Q, Yang Y, Zhou M, Li X. Trigemino-cardiac reflex: the trigeminal depressor responses during skull base surgery. *Clin Neurol Neurosurg*. 2008;110(7):662-6.
101. Schaller B, Probst R, Strebel S, Gratzl O. Trigemino-cardiac reflex during surgery in the cerebellopontine angle. *J Neurosurg*. 1999;90(2):215-20.
102. Agrawal A, Timothy J, Cincu R, Agarwal T, Waghmare LB. Bradycardia in neurosurgery. *Clin Neurol Neurosurg*. 2008;110(4):321-7.

103. Kumada M, Dampney RA, Reis DJ. The trigeminal depressor response: a novel vasodepressor response originating from the trigeminal system. *Brain Res.* 1977;119(2):305-26.
104. Blanc VF, Hardy JF, Milot J, Jacob JL. The oculocardiac reflex: a graphic and statistical analysis in infants and children. *Can Anaesth Soc J.* 1983;30(4):360-9.
105. Moskowitz MA. Neurogenic inflammation in the pathophysiology and treatment of migraine. *Neurology.* 1993;43(6 Suppl 3):S16-20.
106. Waeber C, Moskowitz MA. Migraine as an inflammatory disorder. *Neurology.* 2005;64(10 Suppl 2):S9-15.
107. Pietrobon D. Migraine: new molecular mechanisms. *Neuroscientist.* 2005;11(4):373-86.
108. Bigal ME, Ferrari M, Silberstein SD, Lipton RB, Goadsby PJ. Migraine in the triptan era: lessons from epidemiology, pathophysiology, and clinical science. *Headache.* 2009;49 Suppl 1:S21-33.
109. Goadsby PJ. Pathophysiology of cluster headache: a trigeminal autonomic cephalgia. *Lancet Neurol.* 2002;1(4):251-7.
110. Russell D, von der Lippe A. Cluster headache: heart rate and blood pressure changes during spontaneous attacks. *Cephalalgia.* 1982;2(2):61-70.
111. Kruszewski P, Bordini C, Brubakk AO, Sjaastad O. Cluster headache: alterations in heart rate, blood pressure and orthostatic responses during spontaneous attacks. *Cephalalgia.* 1992;12(3):172-7.
112. May A, Bahra A, Buchel C, Frackowiak RS, Goadsby PJ. Hypothalamic activation in cluster headache attacks. *Lancet.* 1998;352(9124):275-8.
113. Goadsby PJ. Evidence for hypothalamic activation in cluster headache. *Ital J Neurol Sci.* 1999;20(2 Suppl):S80-3.
114. Bahra A, Matharu MS, Buchel C, Frackowiak RS, Goadsby PJ. Brainstem activation specific to migraine headache. *Lancet.* 2001;357(9261):1016-7.

115. Afridi SK, Giffin NJ, Kaube H, et al. A positron emission tomographic study in spontaneous migraine. *Arch Neurol.* 2005;62(8):1270-5.
116. Guettler DL, Ma SX. Effects of nitric oxide and noradrenergic activation in the posterior hypothalamus on arterial pressure tolerance to nitroglycerin in rats. *J Cardiovasc Pharmacol Ther.* 2008;13(2):98-106.
117. Sved AF, Felsten G. Stimulation of the locus coeruleus decreases arterial pressure. *Brain Res.* 1987;414(1):119-32.
118. Miyawaki T, Kawamura H, Komatsu K, Yasugi T. Chemical stimulation of the locus coeruleus: inhibitory effects on hemodynamics and renal sympathetic nerve activity. *Brain Res.* 1991;568(1-2):101-8.
119. Yao ST, Finkelstein DI, Lawrence AJ. Nitroergic stimulation of the locus coeruleus modulates blood pressure and heart rate in the anaesthetized rat. *Neuroscience.* 1999;91(2):621-9.
120. Moncada S, Higgs A. The L-arginine-nitric oxide pathway. *N Engl J Med.* 1993;329(27):2002-12.
121. Bellamy J, Bowen EJ, Russo AF, Durham PL. Nitric oxide regulation of calcitonin gene-related peptide gene expression in rat trigeminal ganglia neurons. *Eur J Neurosci.* 2006;23(8):2057-66.
122. Li J, Vause CV, Durham PL. Calcitonin gene-related peptide stimulation of nitric oxide synthesis and release from trigeminal ganglion glial cells. *Brain Res.* 2008;1196:22-32.
123. Iversen HK, Olesen J, Tfelt-Hansen P. Intravenous nitroglycerin as an experimental model of vascular headache. Basic characteristics. *Pain.* 1989;38(1):17-24.
124. Christiansen I, Thomsen LL, Daugaard D, Ulrich V, Olesen J. Glyceryl trinitrate induces attacks of migraine without aura in sufferers of migraine with aura. *Cephalalgia.* 1999;19(7):660-7; discussion 626.
125. Stepien A, Chalimoniuk M. Level of nitric oxide-dependent cGMP in patients with migraine. *Cephalalgia.* 1998;18(9):631-4.

126. Shimomura T, Murakami F, Kotani K, Ikawa S, Kono S. Platelet nitric oxide metabolites in migraine. *Cephalalgia*. 1999;19(4):218-22.
127. Sarchielli P, Alberti A, Codini M, Floridi A, Gallai V. Nitric oxide metabolites, prostaglandins and trigeminal vasoactive peptides in internal jugular vein blood during spontaneous migraine attacks. *Cephalalgia*. 2000;20(10):907-18.
128. Fidan I, Yuksel S, Ymir T, Irkec C, Aksakal FN. The importance of cytokines, chemokines and nitric oxide in pathophysiology of migraine. *J Neuroimmunol*. 2006;171(1-2):184-8.
129. Yilmaz G, Surer H, Inan LE, Coskun O, Yucel D. Increased nitrosative and oxidative stress in platelets of migraine patients. *Tohoku J Exp Med*. 2007;211(1):23-30.
130. Rejdak K, Empl M, Giffin NJ, et al. Increased urinary excretion of nitric oxide metabolites in longitudinally monitored migraine patients. *Eur J Neurol*. 2006;13(12):1346-51.
131. Gallai V, Sarchielli P, Floridi A, et al. Vasoactive peptide levels in the plasma of young migraine patients with and without aura assessed both interictally and ictally. *Cephalalgia*. 1995;15(5):384-90.
132. Sarchielli P, Alberti A, Vaianella L, et al. Chemokine levels in the jugular venous blood of migraine without aura patients during attacks. *Headache*. 2004;44(10):961-8.
133. Ashina M, Bendtsen L, Jensen R, Schifter S, Olesen J. Evidence for increased plasma levels of calcitonin gene-related peptide in migraine outside of attacks. *Pain*. 2000;86(1-2):133-8.
134. Lassen LH, Haderslev PA, Jacobsen VB, Iversen HK, Sperling B, Olesen J. CGRP may play a causative role in migraine. *Cephalalgia*. 2002;22(1):54-61.
135. Olesen J, Diener HC, Husstedt IW, et al. Calcitonin gene-related peptide receptor antagonist BIBN 4096 BS for the acute treatment of migraine. *N Engl J Med*. 2004;350(11):1104-10.
136. Ho TW, Mannix LK, Fan X, et al. Randomized controlled trial of an oral CGRP receptor antagonist, MK-0974, in acute treatment of migraine. *Neurology*. 2008;70(16):1304-12.

137. Cao Y, Welch KM, Aurora S, Vikingstad EM. Functional MRI-BOLD of visually triggered headache in patients with migraine. *Arch Neurol.* 1999;56(5):548-54.
138. Read SJ, Smith MI, Hunter AJ, Parsons AA. The dynamics of nitric oxide release measured directly and in real time following repeated waves of cortical spreading depression in the anaesthetised cat. *Neurosci Lett.* 1997;232(3):127-30.
139. Read SJ, Smith MI, Hunter AJ, Parsons AA. Enhanced nitric oxide release during cortical spreading depression following infusion of glyceryl trinitrate in the anaesthetized cat. *Cephalalgia.* 1997;17(3):159-65.
140. Bolay H, Reuter U, Dunn AK, Huang Z, Boas DA, Moskowitz MA. Intrinsic brain activity triggers trigeminal meningeal afferents in a migraine model. *Nat Med.* 2002;8(2):136-42.
141. Koulchitsky S, Fischer MJ, De Col R, Schlechtweg PM, Messlinger K. Biphasic response to nitric oxide of spinal trigeminal neurons with meningeal input in rat--possible implications for the pathophysiology of headaches. *J Neurophysiol.* 2004;92(3):1320-8.
142. Koulchitsky S, Fischer MJ, Messlinger K. Calcitonin gene-related peptide receptor inhibition reduces neuronal activity induced by prolonged increase in nitric oxide in the rat spinal trigeminal nucleus. *Cephalalgia.* 2009;29(4):408-17.
143. Goadsby PJ, Edvinsson L, Ekman R. Release of vasoactive peptides in the extracerebral circulation of humans and the cat during activation of the trigeminovascular system. *Ann Neurol.* 1988;23(2):193-6.
144. Yoffe B, Levy B, Ben-Alon D, Baruchin O, Baruchin A. Intra-arterial infusion of nitric oxide (NO) - first animal trial. *Vascul Pharmacol.* 2007;47(1):57-62.
145. Wilson SL, Poulter NR. The effect of non-steroidal anti-inflammatory drugs and other commonly used non-narcotic analgesics on blood pressure level in adults. *J Hypertens.* 2006;24(8):1457-69.
146. McKenney JM, Wright JT, Jr., Goodman RP, Cooper L, Yunker N, Lambert C. Effect of high-dose ibuprofen on 24-hour blood pressure in healthy women. *Drug Intell Clin Pharm.* 1987;21(6):517-21.

147. Ong KL, Cheung BM, Man YB, Lau CP, Lam KS. Prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension among United States adults 1999-2004. *Hypertension*. 2007;49(1):69-75.
148. Tanabe P, Persell SD, Adams JG, McCormick JC, Martinovich Z, Baker DW. Increased blood pressure in the emergency department: pain, anxiety, or undiagnosed hypertension? *Ann Emerg Med*. 2008;51(3):221-9.