

UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

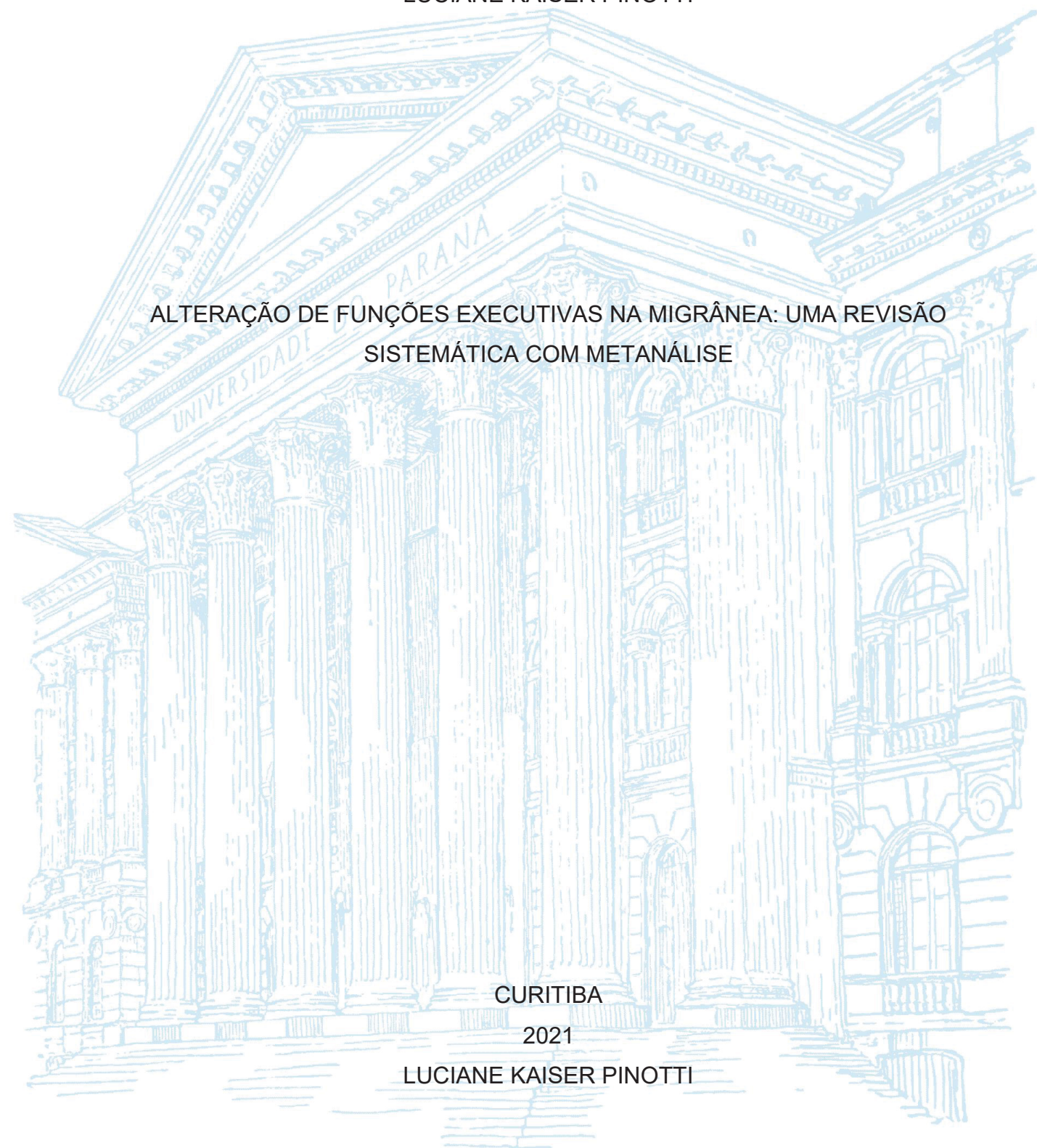
LUCIANE KAISER PINOTTI

ALTERAÇÃO DE FUNÇÕES EXECUTIVAS NA MIGRÂNEA: UMA REVISÃO
SISTEMÁTICA COM METANÁLISE

CURITIBA

2021

LUCIANE KAISER PINOTTI



ALTERAÇÃO DE FUNÇÕES EXECUTIVAS NA MIGRÂNEA: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA COM METANÁLISE

Dissertação apresentada como requisito parcial à obtenção do grau de Mestre em Medicina Interna e Ciências da Saúde, no Curso de Pós-Graduação em Medicina Interna e Ciências da Saúde, Setor de Saúde, da Universidade Federal do Paraná.

Orientador: Prof. Dr. Raffael Massuda, M.D., Ph.D.
Co-Orientador: Dr. Pedro André Kowacs, M.D., M.Sc.

CURITIBA

2021

P657 Pinotti, Luciane Kaiser

Alteração de funções executivas na migrânea: uma revisão sistemática com metanálise [recurso eletrônico] / Luciane Kaiser Pinotti. – Curitiba, 2021.

Dissertação (Mestrado) – Programa de Pós-Graduação em Medicina Interna e Ciências da Saúde. Setor de Ciências da Saúde. Universidade Federal do Paraná.

Orientador: Prof. Dr. Raffael Massuda

Coorientador: Prof. Dr. Pedro André Kowacs

1. Transtornos de enxaqueca. 2. Função executiva.
3. Revisão sistemática. 4. Metanálise. I. Massuda, Raffael.
II. Kowacs, Pedro André. III. Programa de Pós-Graduação em Medicina Interna e Ciências da Saúde. Setor de Ciências da Saúde. Universidade Federal do Paraná. IV. Título.

NLM: WL 344



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
SETOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO MEDICINA INTERNA E
CIÊNCIAS DA SAÚDE - 40001016012P1

TERMO DE APROVAÇÃO

Os membros da Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em MEDICINA INTERNA E CIÊNCIAS DA SAÚDE da Universidade Federal do Paraná foram convocados para realizar a arguição da dissertação de Mestrado de LUCIANE KAISER PINOTTI intitulada: "ALTERAÇÃO DE FUNÇÕES EXECUTIVAS NA MIGRÂNEA: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA COM METANÁLISE.", sob orientação do Prof. Dr. RAFFAEL MASSUDA, que após terem inquirido a aluna e realizada a avaliação do trabalho, são de parecer pela sua APROVAÇÃO no rito de defesa.

A outorga do título de mestre está sujeita à homologação pelo colegiado, ao atendimento de todas as indicações e correções solicitadas pela banca e ao pleno atendimento das demandas regimentais do Programa de Pós-Graduação.

CURITIBA, 27 de Agosto de 2021.

Assinatura Eletrônica

27/08/2021 13:14:17.0

RAFFAEL MASSUDA

Presidente da Banca Examinadora

Assinatura Eletrônica

30/08/2021 16:52:35.0

LETÍCIA SANGUINETTI CZEPIELEWSKI

Avaliador Externo (UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL)

Assinatura Eletrônica

01/09/2021 18:05:48.0

ANDRÉ LUIZ FERNANDES PALMINI

Avaliador Externo (PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DO RIO GRANDE DO SUL)

Rua General Carneiro, 181 - Prédio Central - 11º Andar - CURITIBA - Paraná - Brasil

CEP 80060-150 - Tel: (41) 3360-1099 - E-mail: ppgmedicina@ufpr.br

Documento assinado eletronicamente de acordo com o disposto na legislação federal Decreto 8539 de 08 de outubro de 2015.

Gerado e autenticado pelo SIGA-UFPR, com a seguinte identificação única: 108727

Para autenticar este documento/assinatura, acesse <https://www.prppg.ufpr.br/siga/visitante/autenticacaoassinaturas.jsp> e insira o código 108727

A Deus, à minha avó, ao meu esposo e meu filho.

AGRADECIMENTOS

Agradeço inicialmente a Deus por me proporcionar a vida e a saúde em meio ao momento que estamos passando.

Agradeço ao meu orientador Profº Dr. Raffael Massuda, por toda confiança, apoio, paciência, por entender minhas limitações e sempre encontrar um jeito de me motivar a continuar. Por me orientar e me instigar em discussões que contribuíram muito para meu crescimento pessoal e profissional, me fazendo chegar até aqui. Muito obrigada!

Ao meu co-orientador Dr Pedro André Kowacs por ter me dado a chance de entrar no mestrado, por cada ensinamento durante os acompanhamentos ambulatoriais, pelas orientações técnicas e disponibilidade sempre que preciso.

Aos meus colegas Anderson Costa da Silva; Gabriel Henrique de Oliveira Garcia e Pedro Henrique Pereira Alvim que aceitaram o desafio de serem os revisores da Revisão Sistemática, sem vocês esse trabalho não seria possível.

Agradeço a professora Fabiana Antunes de Andrade pela sua disponibilidade e contribuições durante este processo, por cada dica e auxílio, seu suporte foi fundamental.

As autoras Karen Ferreira e Isabel Pavão Martins que retornaram ao contato feito via e-mail e repassaram os dados dos seus artigos necessários para a realização desta Revisão Sistemática, muito obrigada.

Agradeço muito ao meu esposo, Cariston, por todo amor, toda alegria, toda sabedoria, e compreensão, presente em todos os momentos me apoiando, me incentivando e me fazendo manter o pensamento firme de que tudo isso valeria a pena. Obrigada por ser muito mais que um parceiro, sem você jamais conseguiria chegar até aqui, te amo!

Ao meu amado filho Noah, que tão pequenininho se privou algumas vezes do colo materno em prol deste trabalho, sem dúvidas és meu maior motivador, cada sorriso, cada olhar, cada abraço, me faz querer ser cada dia uma pessoa melhor.

A minha querida vozinha, Ovidia Kaiser por todo cuidado até aqui, sem ela jamais seria quem eu sou, agradeço por ter me acolhido e por me incentivar a melhorar todos os dias.

Ao meu sogro Jair e minha sogra Arlete que por muitas vezes me ajudaram com o Noah e demais rotinas da casa para que eu pudesse me concentrar na produção deste trabalho.

A todos os demais familiares e amigos que por vezes entenderam minha ausência em tempos que ainda podíamos aglomerar, que compreendiam todos os sábados e domingos em que eu dizia não poder ir, obrigada pela paciência, por sempre me incentivarem e me acolherem sempre que preciso.

E a todas as demais pessoas que fizeram parte deste caminho direta ou indiretamente, meus mais sinceros agradecimentos.

“A tarefa não é tanto ver aquilo que ninguém viu, mas pensar o que ninguém ainda pensou sobre aquilo que todo mundo vê.

(Arthur Schopenhauer.)

RESUMO

A migrânea é uma desordem neurológica comum, definida como uma condição incapacitante e que interfere na qualidade de vida de seus portadores. O objetivo deste estudo foi realizar uma revisão sistemática com metanálise para verificar a ocorrência de alterações das funções executivas através de avaliações neuropsicológicas em estudos de indivíduos com migrânea e idades acima de 18 anos, comparados a controles saudáveis e, identificar diferenças entre o grupo de migrânea com aura e sem aura. Foram selecionados estudos transversais que realizaram testagem cognitiva de funções executivas em pacientes com migrânea e comparavam com controles saudáveis. Os artigos foram recuperados através da busca sistemática em três bancos de dados (PubMed; Embase e PsycInf) com atualização até 08 de março de 2019. A metanálise foi desenvolvida pelo modelo de efeito aleatório, a unidade de análise foi a diferença média padronizada (calculada como Hedges' g) com a apresentação dos resultados agregados por meio do gráfico *forest plot*. O grau de heterogeneidade dos estudos foi estimada usando o *restricted maximum-likelihood*, a estimativa de τ^2 , o teste Q para heterogeneidade e a estatística I^2 . O viés de publicação foi examinado com gráfico Funnel Plot e Egger's Test. Ao todo foram mapeados inicialmente 5644 artigos e após análise das duplicatas e critérios de elegibilidade, foram incluídos 25 estudos para análise descritiva e posteriormente 19 com dados completos compuseram a análise metanalítica. A metanálise foi realizada por teste neuropsicológico, contemplando: Trail Making Test A/B; Stroop Test; Dígitos Ordem Inversa, Wisconsin e Fluência Verbal. De acordo com o estudo metanalítico, migranosos parecem ter piores resultados nos testes Trail Making Test A ($g = 0.40$; IC 95% 0.05 - 0.74; $p = 0.0271$) Trail Making Test B ($g = 0.40$; IC 95% 0.16; 0.64; $p = 0.0026$) e Dígitos Ordem inversa ($g = -0.20$; IC 95% -0.31; -0.09; $p = 0.0105$). A análise de subgrupo, não indicou diferença nos resultados entre migrânea com aura x sem aura. **Conclusão:** Os resultados sugerem que a migrânea parece interferir em algumas subfunções importantes como atenção, memória operacional e flexibilidade mental dos indivíduos com esta condição.

Palavras-chave: Migrânea; Função Executiva; Revisão Sistemática com Metanálise.

ABSTRACT

Migraine is a common neurological disorder, defined as a disabling condition that interferes with the quality of life of its patients. The aim of this study was to carry out a systematic review with meta-analysis to verify the occurrence of alterations in executive functions through neuropsychological assessments in studies of individuals with migraine and aged over 18 years, compared to healthy controls, and to identify differences between the migraine group with aura and without aura. Cross-sectional studies that performed cognitive testing of executive functions in patients with migraine and compared them with healthy controls were selected. The articles were retrieved through a systematic search in three databases (Pubmed; Embase and Psycinfo) updated until March 8, 2019. The meta-analysis was developed using the random effect model, the unit of analysis was the standardized mean difference (calculated as hedges' g) with the presentation of the aggregated results through the forest plot. The degree of heterogeneity of the studies was estimated using the restricted maximum-likelihood, the τ^2 estimate, the q test for heterogeneity and the i^2 statistic. Publication bias was examined with funnel plot and Egger's test. In all, 5644 articles were initially mapped and after analysis of duplicates and eligibility criteria, 25 studies were included for descriptive analysis and later 19 with complete data composed the meta-analytic analysis. The meta-analysis was performed on the results found for neuropsychological tests including the Trail Making Test A/B; Stroop Test; Digit Backward Span, Wisconsin Test and Verbal Fluency. According to the meta-analytic study, migraines seem to have worse results in the Trail Making Test A ($g = 0.40$; IC 95% 0.05 - 0.74; $p = 0.0271$) Trail Making Test B ($g = 0.40$; IC 95% 0.16; 0.64; $p = 0.0026$) and Digit Backward Span ($g = -0.20$; IC 95% -0.31; -0.09; $p = 0.0105$). The subgroup analysis indicated no difference in the results between migraine with aura vs without aura. **Conclusion:** The results suggest that migraine seems to interfere in some important subfunctions such as attention, working memory and mental flexibility of individuals with this condition.

Keywords: Migraine; Executive Function; Systematic Review with Meta-analysis.

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1: NÍVEL DE EVIDÊNCIA.....	26
FIGURA 2: FLUXOGRAMA DA PESQUISA - PRISMA.....	35

LISTA DE GRÁFICOS

GRÁFICO 1: FLOREST PLOT TMT A.....	49
GRÁFICO 2: FUNNEL PLOT TMT A.....	50
GRÁFICO 3: FLOREST PLOT TMT B.....	51
GRÁFICO 4: FUNNEL PLOT TMT B.....	52
GRÁFICO 5: FLOREST PLOT FLUÊNCIA VERBAL.....	53
GRÁFICO 6: FUNNEL PLOT FLUÊNCIA VERBAL.....	54
GRÁFICO 7: FLOREST PLOT STROOP TEST LEITURA.....	55
GRÁFICO 8: FUNNEL PLOT STROOP TEST LEITURA.....	56
GRÁFICO 9: FLOREST PLOT STROOP TEST NOMEAÇÃO.....	57
GRÁFICO 10: FUNNEL PLOT STROOP TEST NOMEAÇÃO.....	58
GRÁFICO 11: FLOREST PLOT STROOP TEST INTERFERÊNCIA.....	59
GRÁFICO 12: FUNNEL PLOT STROOP TEST INTERFERÊNCIA.....	60
GRÁFICO 13: FLOREST PLOT DÍGITOS SPAN ORDEM INVERSA.....	61
GRÁFICO 14: FUNNEL PLOT DÍGITOS SPAN ORDEM INVERSA.....	62
GRÁFICO 15: FLOREST PLOT WISCONSIN CATEGORIA.....	63
GRÁFICO 16: FUNNEL PLOT WISCONSIN CATEGORIA.....	64
GRÁFICO 17: FLOREST PLOT WISCONSIN PERSISTÊNCIA DE ERRO.....	65
GRÁFICO 18: FUNNEL PLOT WISCONSIN PERSISTÊNCIA DE ERRO.....	65
GRÁFICO 19: FLOREST PLOT TMT A MIGRANEA COM AURA X MIGRANEA SEM AURA.....	66
GRÁFICO 20: FUNNEL PLOT TMT A MIGRANEA COM AURA X MIGRANEA SEM AURA.....	67
GRÁFICO 21: FLOREST PLOT TMT A MIGRANEA SEM AURA X CONTROLE.....	68
GRÁFICO 22: FUNNEL PLOT TMT A MIGRANEA SEM AURA X CONTROLE.....	68
GRÁFICO 23: FLOREST PLOT TMT A MIGRANEA COM AURA X CONTROLE.....	69
GRÁFICO 24: FUNNEL PLOT TMT A MIGRANEA COM AURA X CONTROLE.....	70
GRÁFICO 25: FLOREST PLOT TMT B MIGRANEA COM AURA X MIGRANEA SEM AURA.....	71
GRÁFICO 26: FUNNEL PLOT TMT B MIGRANEA COM AURA X MIGRANEA SEM AURA.....	71

GRÁFICO 27: FLOREST PLOT TMT B MIGRANEA SEM AURA X CONTROLE.....	72
GRÁFICO 28: FUNNEL PLOT TMT B MIGRANEA SEM AURA X CONTROLE.....	72
GRÁFICO 29: FLOREST PLOT TMT B MIGRANEA COM AURA X CONTROLE.....	73
GRÁFICO 30: FUNNEL PLOT TMT B MIGRANEA COM AURA X CONTROLE.....	74
GRÁFICO 31: FLOREST PLOT FLUÊNCIA VERBAL MIGRANEA COM AURA X MIGRANEA SEM AURA.....	75
GRÁFICO 32: FUNNEL PLOT FLUÊNCIA VERBAL MIGRANEA COM AURA X MIGRANEA SEM AURA.....	75
GRÁFICO 33: FLOREST PLOT FLUÊNCIA VERBAL MIGRANEA SEM AURA X CONTROLE.....	76
GRÁFICO 34: FUNNEL PLOT FLUÊNCIA VERBAL MIGRANEA SEM AURA X CONTROLE.....	77
GRÁFICO 35: FLOREST PLOT FLUÊNCIA VERBAL MIGRANEA COM AURA X CONTROLE.....	78
GRÁFICO 36: FUNNEL PLOT FLUÊNCIA VERBAL MIGRANEA COM AURA X CONTROLE.....	78
GRÁFICO 37: FLOREST PLOT SUMARIZAÇÃO DOS TESTES NEUROPSICOLÓGICOS.....	79

LISTA DE QUADROS

QUADRO 1: ESTRATÉGIA DE BUSCA	28
QUADRO 2: AVALIAÇÃO QUALITATIVA DOS ESTUDOS.....	36
QUADRO 3: SÍNTESE DOS RESULTADOS: REVISÃO NARRATIVA	39
QUADRO 4: TESTES UTILIZADOS.....	46
QUADRO 5: DADOS ESTATÍSTICOS TMT A.....	49
QUADRO 6: DADOS ESTATÍSTICOS TMT B.....	51
QUADRO 7: DADOS ESTATÍSTICOS FLUÊNCIA VERBAL.....	52
QUADRO 8: DADOS ESTATÍSTICOS STROOP LEITURA.....	54
QUADRO 9: DADOS ESTATÍSTICOS STROOP NOMEAÇÃO.....	56
QUADRO 10: DADOS ESTATÍSTICOS STROOP INTERFERÊNCIA.....	58
QUADRO 11: DADOS ESTATÍSTICOS DIGITOS ORDEM INVERSA.....	60
QUADRO 12: DADOS ESTATÍSTICOS WISCONSIN CATEGORIAS.....	63
QUADRO 13: DADOS ESTATÍSTICOS WISCONSIN PERSISTÊNCIA ERRO.....	64
QUADRO 14: DADOS ESTATÍSTICOS TMT A MIGRÂNEA COM AURA X MIGRÂNEA SEM AURA.....	66
QUADRO 15: DADOS ESTATÍSTICOS TMT A MIGRÂNEA SEM AURA X CONTROLE.....	67
QUADRO 16: DADOS ESTATÍSTICOS TMT A MIGRÂNEA COM AURA X CONTROLE.....	69
QUADRO 17: DADOS ESTATÍSTICOS TMT B MIGRÂNEA COM AURA X MIGRÂNEA SEM AURA.....	70
QUADRO 18: DADOS ESTATÍSTICOS TMT B MIGRÂNEA SEM AURA X CONTROLE.....	71
QUADRO 19: DADOS ESTATÍSTICOS TMT B MIGRÂNEA COM AURA X CONTROLE.....	73
QUADRO 20: DADOS ESTATÍSTICOS FLUÊNCIA VERBAL MIGRÂNEA COM AURA X MIGRÂNEA SEM AURA.....	74
QUADRO 21: DADOS ESTATÍSTICOS MIGRÂNEA SEM AURA X CONTROLE.....	76
QUADRO 22: DADOS ESTATÍSTICOS MIGRÂNEA COM AURA X CONTROLE.....	77

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

COWAT - *Controlled Oral Word Association Test*

d - Tamanho de Efeito

EMBASE – *Excerpta Medical dataBASE*

ep – Erro Padrão

FE – Função Executiva

IC – Intervalo de Confiança

ICHD – Classificação Internacional de Cefaleia

FAB - Frontal Assessment Battery

HIS - International Headache Society

I^2 - Índice de Heterogeneidade

K - Número de Estudos

MeSH - Medical Subject Headings

MO – Memória Operacional

OI – Ordem Inversa

p – Significância Estatística

PECOS – *Population, Exposure, Control, Outcomes, Study Design*

PRISMA - Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses

RE Model - *Random Effects Model*

RS – Revisão Sistemática

STT - Shape Trail Test

TMT – Trail Making Test

QVRS - Qualidade de Vida Relacionada a Saúde

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	18
1.1 MIGRÂNEA	18
1.2 FISIOPATOGENIA DA MIGRÂNEA	19
1.3 FUNÇÕES EXECUTIVAS	20
1.4 AVALIAÇÃO NEUROPSICOLÓGICA	22
1.5 COGNIÇÃO E MIGRÂNEA	23
1.6 PRÁTICA BASEADA EM EVIDÊNCIA	24
2. JUSTIFICATIVA	24
3. OBJETIVOS	26
4. MÉTODOS	27
4.1 PROTOCOLO E REGISTRO	27
4.2 CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE	27
4.3 ESTRATÉGIA DE BUSCA	28
4.4 SELEÇÃO DE ESTUDOS (SCREENING)	29
4.5 EXTRAÇÃO DOS DADOS	30
4.6 RISCO DE VIÉS DE ESTUDOS INDIVIDUAIS	30
4.7 SÍNTESE E ANÁLISE DOS DADOS	31
5. RESULTADOS	34
5.1 BUSCA E SELEÇÃO INICIAL DOS ARTIGOS ORIGINAIS	34
5.2 SÍNTESE QUALITATIVA DOS DADOS DOS ESTUDOS INCLUÍDOS	36
5.2.1 SUBFUNÇÃO	43
5.3 AVALIAÇÃO DO RISCO DE VIÉS	46
5.4 METANÁLISE	47
5.4.1 METANÁLISE TESTE TRAIL MAKING TEST A	49
5.4.2 METANÁLISE TESTE TRAIL MAKING TEST B	51
5.4.3 METANÁLISE TESTE FLUÊNCIA VERBAL	52
5.4.4 METANÁLISE TESTE STROOP TEST LEITURA	54
5.4.5 METANÁLISE TESTE STROOP TEST NOMEAÇÃO	56
5.4.6 METANÁLISE TESTE STROOP TEST INTERFERÊNCIA	58
5.4.7 METANÁLISE TESTE DÍGITOS SPAN – ORDEM INVERSA	60
5.4.8 METANÁLISE TESTE WISCONSIN CATEGORIA	62
5.4.9 METANÁLISE TESTE WISCONSIN PERSISTENCIA ERRO	64

5.4.10 METANÁLISE DE SUBGRUPO.....	66
5.4.11 METANÁLISE GERAL.....	79
6. DISCUSSÃO DOS RESULTADOS.....	80
7. CONCLUSÃO.....	83
REFERÊNCIAS.....	85
APÊNDICE A – INSTRUMENTO <i>SCREENING</i>.....	94
APÊNDICE B – INSTRUMENTO EXTRAÇÃO DE DADOS.....	95
ANEXO 1 – REGISTRO PRÓSPERO.....	96
ANEXO 2 – FERRAMENTA PARA AVALIAÇÃO DO RISCO DE VIÉS.....	100

1 INTRODUÇÃO

1.1 MIGRÂNEA

A migrânea ou enxaqueca trata-se de uma desordem neurológica comum, caracterizada pela presença de dores de cabeça de intensidade forte, cujas crises geralmente incluem sintomas gastrointestinais como enjoo e/ou vômito, foto e fonofobia. Trata-se de uma doença incapacitante e que interfere na qualidade de vida de seus portadores (DIENER *et al.* 2015). De acordo com a Classificação Internacional de Cefaleias (ICDH-3 beta) a migrânea é um subtipo de cefaleia primária, podendo ser classificada em migrânea sem aura e migrânea com aura.

A migrânea sem aura é o subtipo mais encontrado na prática clínica e é definida por perturbações cefalálgicas recorrentes com episódios com duração de 04 a 72h. É caracterizada por cefaleia unilateral, pulsátil de intensidade moderada ou grave, associada com náusea e/ou fotofobia e fonofobia (ICDH-3 beta, 2014).

A migrânea com aura também pode ser conhecida como enxaqueca clássica, oftálmica, hemiparestésica, hemiplégica, enxaqueca acompanhada ou ainda enxaqueca complicada, caracterizada por episódios recorrentes com duração de alguns minutos, com dores unilaterais e completamente reversível. Apresenta sintomas visuais, sensitivos ou outros provenientes do sistema nervoso central, que geralmente desenvolvem-se gradualmente seguido dos demais sintomas da migrânea (ICHD-3 beta, 2014).

Um episódio ou crise pode surgir a qualquer hora do dia ou da noite, na maioria das vezes se desenvolvendo de forma gradativa e a frequência dos episódios é bastante variável. Normalmente pessoas com migrânea apresentam uma ou duas crises ao mês. A descrição da crise ocorre em cinco fases: 1) pródromo; 2) aura; 3) cefaleia; 4) resolução 5) pós-dromo. Entretanto, algumas pessoas podem não apresentar todas as fases, assim como a ordem também pode estar alterada, considerando a subjetividade de cada indivíduo (FIGUEIRA, 2009).

De acordo com Blau (1995) o pródromo é a fase que antecede a aura ou a cefaleia, podendo aparecer horas ou dias antes e pode incluir alterações de humor e comportamento. A fase da aura está relacionada a uma disfunção neurológica focal transitória, com duração média de cinco a vinte minutos e, apesar da aura visual ser

a mais comum (podendo incluir alucinações visuais ou perdas parciais da visão, como arcos de visão amputada) existem outros tipos, como aura somatossensoriais da face, mão e língua, hemiparesia, afasia e vertigens. A cefaleia refere-se a dor de cabeça propriamente dita, sempre intensa e pulsátil, com localização normalmente frontotemporal ou para-ocular e piora da dor em casos de esforço físico ou movimentos da cabeça; fotofobia e fonofobia também aparecem nesta fase, além de enjoos e vômitos. A resolução está relacionada a redução da dor, que ocorre de forma lenta por horas, normalmente sanadas através do sono. Por fim, o pós-dromo refere-se a retomada das atividades físicas, entretanto o esforço intelectual ainda parece estar comprometido; fadiga, letargia e fraqueza podem estar presentes nesta etapa (BLAU, 1995; FIGUEIRA, 2009).

Carvalho e Kowacs (2006), descrevem a migrânea como uma das dores mais frequentes e, embora sua intensidade pode ser subjetiva, ela deve ser quantificada com o intuito de identificar o quanto esta condição interfere na qualidade de vida do paciente. Além disso, um estudo realizado por Costa-Silva e Teixeira (2008) sobre o assunto salienta que, na prática clínica, os pacientes com migrânea queixam-se frequentemente de algum grau de comprometimento cognitivo, normalmente relacionados à memória, atenção ou concentração. Já o estudo realizado por Martins, *et al* (2012), indica maior prevalência de déficits cognitivos associados a velocidade de processamento e funções executivas. De maneira geral, os estudos indicam que a migrânea além de ser uma doença incapacitante, com interferência na qualidade de vida dos pacientes, mostra-se com forte potencial a interferir também no funcionamento cognitivo dos seus portadores, mesmo durante os períodos intercríticos, ainda que não haja consenso sobre as principais funções afetadas.

1.1.2 FISIOPATOGENIA DA MIGRÂNEA

Por um longo tempo da história pensou-se que a migrânea tinha uma origem vascular ou uma origem neurogênica; entretanto, os estudos sobre o tema têm identificado que a migrânea tem uma origem neurovascular, considerando que a migrânea não é apenas uma consequência de vasodilatação dolorosa, mas também está relacionada a ativação do sistema trigemino-vascular (STV), que é constituído por vasos sanguíneos meníngeos e corticais superficiais, enervados por fibras

nervosas sensitivas com origem na divisão oftálmica do nervo trigêmeo, em conjunto com o núcleo do nervo trigêmeo. Durante uma crise de migrânea, essas fibras liberam neuropeptídeos vasoativos como a substância P, o CGRP (peptídeo relacionado com o gene da calcitonina) e a neuroquinina A, provocando uma resposta inflamatória na dura-máter e causam a sensibilização das fibras nervosas a estímulos previamente inócuos, o que se manifesta por aumento da mecanossensibilidade intracraniana e hiperalgesia agravada pela tosse ou por movimentos cefálicos bruscos (MACHADO et al., 2006).

O neurotransmissor 5- hidroxitriptamina (5-HT ou serotonina) parece estar envolvido no processo da migrânea, assim, o tratamento anti-migrânea envolve o tratamento com triptanos, a fim de estimular os receptores 5-HT_{1B/1D}, os quais se localizam nos vasos sanguíneos e nas terminações nervosas (GOADSBY & RASKIN, 2008). O papel da dopamina também é apoiado na fisiopatologia de alguns subtipos da migrânea, dado que a maior parte dos sintomas da migrânea podem ser induzidos por estimulação dopaminérgica (GOADSBY & RASKIN, 2008). Comportamentos como o bocejar, irritabilidade, hiperatividade, gastroparesia, náuseas e vômitos, que são observados durante a crise migranosa, estão relacionados com este neurotransmissor (MACHADO et al., 2006).

Os genes implicados na migrânea são expressos em várias linhas celulares do sistema nervoso central, do sistema autônomo e do sistema nervoso periférico (VGONTZAS & RENTHA; 2020). Há expressão dos genes associados à migrânea em diversos tipos de células do sistema nervoso central e periférico e nas células de outros sistemas, onde podem contribuir para a expressão de comorbidades clínicas da migrânea (SUTHERLAND et al 2019). Assim, é razoável supor que os genes SNC relacionados à migrânea podem não ser apenas responsáveis pelas comorbidades psiquiátricas da migrânea, mas também para a eficiência dos circuitos cerebrais (BAHRAMI et al; 2021).

1.2 FUNÇÕES EXECUTIVAS

Quando falamos de funções executivas (FE), estamos falando de funções complexas, de difícil consenso em sua conceitualização, historicamente as funções executivas vem sendo estudadas desde o século XIX quando os frenologistas Gall e

Spurzheimer levantaram a hipótese de que o lobo frontal estaria relacionado a capacidade de cálculo e fala (Estévez Gonzáles, Garcia-Sánchez, & Barraquer-Boras, 2000); ainda no século XIX associou-se o comprometimento das FE decorrente de uma lesão dos lobos frontais a partir da análise do famoso caso de Phineas Gage (KOTOWICS, 2007). Para Luria (1981) o lobo frontal seria responsável pelo planejamento, programação e regulação do comportamento intencional. Posteriormente, Lezak (1995) dividiu o termo FE em quatro categorias: formulação de metas; planejamento; realização de planos dirigidos a metas e execução efetiva de atividades dirigidas a metas (TIRAPU-USTÁRROZ et al., 2002).

Royall, et al. (2002) definem funções executivas como um conjunto de habilidades cognitivas complexas, responsáveis pelo planejamento, iniciação, sequenciamento e monitoramento do comportamento. Por outro lado, Chan (2008) levantou dados da literatura que descrevem funções executivas como um termo que compreende ampla variedade de comportamentos e processos cognitivos, os quais incluem: resolução de problemas, planejamento, raciocínio verbal, atenção, flexibilidade cognitiva, resistência a interferência, tomada de decisão, habilidade de regulação do próprio comportamento social, interpretação emocional e social, comportamentos relacionados as “crenças”, “desejos” e “punições”. Assim, podemos considerar funções executivas como um processo de regulação do comportamento, emoção e cognição (LOVSTAD, 2016).

Para esta pesquisa, foi considerado o conceito de funções executivas descrito por Alvarez e Emory (2006) em uma metanálise realizada a partir da análise de 2500 estudos, que a definiu como um processo complexo envolvendo: flexibilidade mental; resolução de problemas, manutenção de respostas, controle inibitório, memória de trabalho, atenção sustentada e seletiva. Esta definição vai de encontro com a definição de outra metanálise realizada por Yang, Y., et al (2016).

A flexibilidade mental pode ser entendida como *“a capacidade do indivíduo de alternar com facilidade e rapidez as perspectivas ou o foco de atenção ajustando de modo flexível a novas exigências ou prioridades e a poder raciocinar de maneira não convencional”* (DIAMOND, 2009, pg.18). A resolução de problemas segundo Zelazo e Reznick (1997), trata-se de uma subfunção que abrange quatro fases: representação, planejamento, execução e avaliação do problema. Manutenção de respostas está relacionada a manutenção de comportamentos voltados a

determinados objetivos, como a interação de áreas sensoriais e de processamento motor (MILLER & COHEN, 2001).

O controle inibitório, segundo Barkley (2001) está relacionado a capacidade de inibir respostas automáticas; envolve a capacidade de controlar, atenção, comportamento, pensamentos e/ou emoções fazendo o que for mais apropriado e esperado para o momento (DIAMOND, 2013). É o controle inibitório responsável por não agirmos sem antes pensarmos e analisarmos sobre elas. Assim, o controle inibitório está relacionado a capacidade de controle de impulsos, respostas e comportamentos automáticos (RABINOVICI, STEPHENS e POSSIN, 2015).

A memória de trabalho, dentre as subclassificações de FE, vem ganhando cada vez mais atenção na neurociência, devido ao seu papel fundamental na cognição, comportamento e aprendizagem (KIRK et al., 2015). O termo “memória de trabalho” pode ganhar diferente significado dentro do contexto em que se aplica, na área de saúde, especificamente na psicologia cognitiva pode ser compreendida como *“um sistema de capacidade limitada permitindo o armazenamento temporário e manipulação de informações necessárias para tarefas complexas como compreensão, aprendizagem e raciocínio”* (BADDELEY, 2000, pg.418).

A atenção seletiva, por sua vez, pode ser entendida como a capacidade do indivíduo em selecionar um único estímulo (ou ação) suprimindo outros estímulos (ou ações) presentes (HOMMEL, et al 2019). Langner e Eickhoff (2013) realizaram uma metanálise que buscou avaliar e contextualizar o termo atenção sustentada, segundo os estudos avaliados, essa se difere dos demais subtipos atencionais pela duração da atividade, ou seja, a atenção sustentada requer que o indivíduo mantenha o foco em uma tarefa específica por um longo período, com limite mínimo de 10 segundos.

1.3 AVALIAÇÃO NEUROPSICOLÓGICA

A avaliação neuropsicológica é definida por Harvey (2012) como um método para avaliar o funcionamento cognitivo e, mesmo com os avanços tecnológicos relacionados a exames de neuroimagem, ela continuará sendo utilizada clinicamente com alto nível de importância, uma vez que se sabe que, conforme o mesmo autor, “a presença de mudanças cerebrais significativas pode estar associado a um

funcionamento cognitivo quase normal, enquanto indivíduos sem lesões detectáveis na imagem podem ter limitações cognitivas e funcionais substanciais” (p.91).

De acordo com Zucchella, et al. (2018), a avaliação neuropsicológica pode ser compreendida como fundamental para indicar informações detalhadas sobre as funções cognitivas, seja para a presença ou ausência de déficits e para delinear seu padrão e gravidade; tanto para auxiliar no diagnóstico diferencial de determinadas patologias (como Demência de Alzheimer, por exemplo), ou ainda para identificação de prognósticos e maior esclarecimentos dos efeitos cognitivos de doenças neurológicas, desta maneira, considerando que o trabalho busca compreender a presença ou não de prejuízos nas funções executivas de indivíduos com migrânea, a avaliação neuropsicológica é o melhor método para responder a tal pergunta.

1.4 COGNIÇÃO E MIGRÂNEA

O impacto da migrânea na cognição vem sendo estudada para identificar se há relação entre prejuízos cognitivos e esta condição clínica. Waldie e colaboradores (2002) na Nova Zelândia, realizaram um estudo de coorte longitudinal durante um período de 23 anos, avaliando indivíduos com idades entre 3 e 26 anos. Neste estudo, diversas funções cognitivas foram avaliadas, incluindo quociente de inteligência, habilidades acadêmicas, linguagem, funções visomotoras e espaciais. Os resultados mostram que, migranosos apresentam piores resultados nas atividades verbais e habilidades acadêmicas quando comparados a indivíduos assintomáticos ou com cefaleia tensional.

Apesar dos estudos neuropsicológicos não serem inteiramente consistentes, para Costa-Silva e Teixeira (2008), há indícios de uma maior tendência de migranosos apresentarem piores resultados nas funções relacionadas a memória verbal, velocidade de processamento (incluindo velocidade visomotora) e funções executivas, quando comparados a indivíduos sem migrânea. Estes achados vão de encontro com os resultados apresentados em uma revisão sistemática realizada por Araújo (2012) onde foram avaliados 23 estudos que incluíam avaliação cognitiva em indivíduos com migrânea, e indicaram que em 65,3% dos estudos inclusos houve evidências de alterações cognitivas, predominando alterações de memória, déficits de atenção, alteração de velocidade de processamento de informações e disfunção executiva.

1.5 PRÁTICA BASEADA EM EVIDÊNCIAS

A revisão sistemática trata-se de uma síntese rigorosa de todas as pesquisas existentes relacionadas a uma questão específica, com enfoque principal em estudos experimentais, geralmente ensaios clínicos randomizados. Sua principal diferença, quando comparada a outros tipos de revisão, é a busca de anulação de possíveis vieses, através de métodos rigorosos de seleção dos relatos a serem analisados, com avaliação da relevância e da validade dos estudos encontrados; coleta, síntese e interpretação dos dados (GALVÃO, SAWADA & TREVIZAN, 2004).

A metanálise é um tipo específico de revisão sistemática, que além de atender a todos os critérios específicos de revisão sistemática, mas que também integra estatisticamente os estudos incluídos em uma estimativa do tamanho do efeito e seu significado (CUIJPERS, 2016).

2 JUSTIFICATIVA

A migrânea é um dos tipos mais comuns de dores de cabeça e afeta um número significativo da população, estima-se que afeta de 10 a 12% da população mundial, com maior prevalência no sexo feminino (ARAUJO, et al 2012).

No estudo *Global Burden of Disease Study 2010* (GBD2010), a migrânea foi classificada como o terceiro transtorno mais prevalente em todo o mundo. Já no estudo de 2015 (GBD2015), ela foi classificada como a terceira causa de incapacidade tanto em homens como em mulheres com idade abaixo dos 50 anos, estima-se que na população trabalhadora, em média cerca de dezoito dias por ano são perdidos de atividades laborais por indivíduos com migrânea (STEINER, et al. 2018). Estima-se que no Brasil 15% da população sofra de migrânea (BEZERRA & PÔÇAS, 2016). Um dia vivido com migrânea severa pode ser tão incapacitante que é comparado, de acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS), com um dia vivido de demência, tetraplegia ou psicose aguda, podendo ser até mesmo mais incapacitante que a cegueira, paraplegia, angina ou artrite reumatoide (BLUMENFELD, et al. 2011).

Os prejuízos das crises de migrânea são significativas no estado emocional, funcional e social dos migranosos. Considerando que a sua prevalência se dá em

jovens, essa condição pode impor um fardo econômico e social significativo a sociedade, já que interfere na classe produtiva. Além disso, há evidências que sugerem que indivíduos com migrânea têm qualidade de vida relacionada a saúde (QVRS) inferior a outros indivíduos que apresentam outras condições crônicas, como diabetes ou hipertensão (LIPTON; STEWART; VON KORFF; 1997).

Queixas de declínio cognitivo também aparecem frequente em migranosos, alguns estudos têm demonstrado que indivíduos com migrânea podem apresentar déficits relacionados a velocidade de processamento, funções executivas e memória (SAMFILIPPO, et al. 2010). Um maior comprometimento cognitivo em indivíduos com história de migrânea por longa data e altas frequências de episódios também foi relatado (CALANDRE, et al. 2002). Em contrapartida, Koppen et al. (2011) estudaram pacientes com migrânea, dezessete horas após o término da crise e os resultados não indicaram alterações cognitivas, comparados ao grupo controle.

Considerando as queixas e impacto das funções cognitivas na vida dos migranosos, se faz importante a realização deste estudo a fim de compreender se há de fato déficit de funções executivas e, havendo, qual subfunção é mais comprometida, podendo assim se pensar em melhores estratégias terapêuticas e obter uma melhor compreensão deste impacto.

A escolha pela revisão sistemática e metanálise foi feita baseada na definição de Sampaio e Mancini (2007) que descrevem esta metodologia como uma das mais importantes hierarquicamente (Figura 1), considerando evidências necessárias para a clínica e pesquisa. Por intermédio desse tipo de estudo é possível se pensar em prognóstico, diagnóstico e terapêutica, com o menor risco de viés; além disso, por ser um estudo retrospectivo, apresenta menor custo, quando comparados a outros tipos de abordagem. Não há na literatura, até o momento, revisão sistemática com metanálise estudando função executiva em indivíduos com migrânea e controles.

FIGURA 1: NÍVEL DE EVIDÊNCIA



Fonte: Chiappelli et al 2010

3 OBJETIVOS

Realizar uma revisão sistemática com metanálise para verificar a ocorrência de alterações das funções executivas através de avaliações neuropsicológicas em estudos de indivíduos com migrânea e idades acima de 18 anos, comparados a controles saudáveis.

Objetivo Primário:

Confirmar a hipótese de que indivíduos com migrânea apresentam alterações de funções executivas, considerando idade adulta acima de 18 anos.

Objetivos Específicos:

- Havendo alteração, identificar qual subtipo de subfunção é a mais comprometida.
- Comparar, se possível, os resultados dos subgrupos de participantes com migrânea com aura e sem aura.

4 MÉTODOS

4.1 PROTOCOLO E REGISTRO

Foi realizada uma revisão sistemática para identificação dos artigos publicados sobre avaliação de funções executivas em indivíduos com migrânea mensuradas através de testes de avaliação neuropsicológica. A pergunta norteadora a pesquisa foi: “Há presença de déficits de funções executivas em pacientes com migrânea?”. A partir dos resultados foi realizada metanálise dos dados extraídos. Seguindo as orientações metodológicas, a revisão foi registrada no Próspero sob nº CRD42019128505 (Anexo 1).

4.2 CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE

Foram incluídos apenas estudos transversais sendo estes, artigos completos, publicados nas revistas indexadas as bases de dados pré-definidas. Para esta pesquisa, foram considerados apenas artigos publicados em inglês até a data de 08 de março de 2019.

A identificação dos estudos relevantes foi feita considerando critérios específicos de inclusão e exclusão utilizando o acrônimo PICOS: População; Intervenção; Controle; Resultados e Desfechos, sigla em inglês *PECOS* (WELCH et al. 2012) sendo, *População*: Indivíduos com migrânea com idade igual ou superior a 18 anos; *Intervenção*: Avaliação Neuropsicológica; *Controle*: Indivíduos sem migrânea; *Outcomes (Resultados)*: Alteração de Funções Executivas.

A análise dos estudos foi feita considerando os critérios de inclusão e exclusão dos participantes e a definição da testagem neuropsicológica a ser considerada. Os desfechos clínicos a serem estudados também foram considerados como possíveis variáveis encontradas.

4.3 ESTRATÉGIA DE BUSCA

Foram pesquisadas as bases de dados EMBASE, Pubmed e PsycINFO. A busca de dados foi baseada na estratégia PICO descrita anteriormente, e foram utilizadas as palavras chaves e termos combinados por meio dos operadores booleanos “OR” e “AND”.

A estratégia de busca primária foi elaborada na base de dados do Pubmed, utilizando o sistema de metadados médicos Medical Subject Headings (MeSH) e adaptada para as demais bases de dados conforme os requerimentos de cada uma. O Quadro 1 apresenta a estratégia completa seguindo os critérios PICO.

QUADRO 1 – ESTRATÉGIA DE BUSCA

Distribuição dos descritores padronizados e não padronizados, segundo o acrônimo da estratégia PICO.		
Acrônimo	Situações Clínicas	Descritores Selecionados
P (OR)	Pacientes com migrânea	(Migraine OR “migraine with aura” OR “migraine without aura” OR “migraine disorder” OR migraine OR migraines)
I (OR)	Avaliação neuropsicológica	(“neuropsychological test” OR “neuro-psychological test” OR “neuropsychologic test” OR “neuropsychological test” OR “neuropsychology test” OR “test, neuropsychological” OR “cognitive function test” OR “cognition test” OR “cognitive abilities test” OR “cognitive ability test” OR “cognitive function test” OR “cognitive functioning test”
C (OR)	Pacientes sem migrânea	Não se aplica
O (OR)	Alteração de Função Executiva	cognition OR “cognitive defect” OR “cognition disorder” OR “cognition disorders” OR “cognitive defect.” OR “cognitive defects” OR

		“cognitive deficit” OR “cognitive disability” OR “cognitive disorder” OR “cognitive disorders” OR “cognitive dysfunction” OR “cognitive impairment” OR “delirium, dementia, amnestic, cognitive disorders” OR “response interference” OR “executive function” OR memory OR attention OR attention OR attentiveness).
--	--	--

Fonte: Própria, 2021.

4.4 SELEÇÃO DE ESTUDOS (SCREENING)

Os artigos foram selecionados dos bancos de dados por meio da estratégia de busca já definida, exportados para o programa Rayyan System - QCRI para iniciar a análise. Seguindo as recomendações metodológicas da Cochrane (Higgins, 2011), o sistema foi utilizado por dois pesquisadores diferentes (LKP e ASC), que trabalharam de forma independente, rastreando inicialmente os trabalhos através de títulos e resumos e, posteriormente, analisando o texto daqueles pré-selecionados. A análise de duplicatas também foi feita usando o mesmo programa. Os pesquisadores fizeram a comparação dos resultados e a conferência dos artigos levantados. O segundo pesquisador atuou como um revisor, para confirmar os achados, considerando os critérios de elegibilidade pré-estabelecidos. As discordâncias foram resolvidas por consenso e, quando isso não foi possível, um terceiro revisor foi acionado (RM).

Foram inclusos apenas estudos transversais com participantes que apresentaram diagnóstico de migrânea, submetidos a testagem neuropsicológica para avaliação de funções executivas, com idades acima de 18 anos comparados a controle saudáveis, além disso, para esta revisão sistemática, foram incluídos estudos que apresentaram resultados de avaliação neuropsicológica utilizando testes específicos para avaliação das funções executivas, conforme definição conceitual anterior. Foram inclusos apenas artigos completos, em inglês, publicados nas revistas indexadas nas bases de dados definidas. Foram considerados critérios de exclusão: Estudos realizados com participantes menores de 18 anos; adultos sem diagnóstico

de migrânea, ou participantes que estavam, no momento do estudo, em qualquer uma das fases da migrânea: Pródromo, Aura, Crise ou Pós-dromo.

4.5 EXTRAÇÃO DOS DADOS

Antes de executar a extração dos dados, foi realizado um exercício de calibração entre os avaliadores, a fim de testar e refinar o formulário de extração (Apêndice A). A extração de dados foi realizada seguindo as seguintes etapas:

- Pareamento dos estudos a serem extraídos;
- Ajustes de acordo com as peculiaridades e decisões da extração (optamos por extrair todos os dados, incluindo testes que não avaliavam FE);
- Cronograma e metas parciais;
- Conferência dos dados realizada pelo responsável da metanálise e redação.

A extração foi realizada por três pesquisadores independentes (L.K.P; G.H.O.G; P.H.P.A) através do Programa *Microsoft Excel*®. Os dados extraídos foram: (1) características gerais dos estudos (título dos estudos, autores e ano de publicação); (2) participantes: população do estudo, número de participantes, descrição da amostra (migrânea e controle); (3) características da intervenção: testes neuropsicológicos; (4) Desfechos.

4.6 RISCO DE VIÉS DE ESTUDOS INDIVIDUAIS

O risco de viés de cada estudo incluído na RS foi verificado baseado na ferramenta de avaliação de qualidade do *National Heart, Lung and Blood Institute (NHLBI)* para análise de estudos de caso controle e coorte: *Quality Assessment Tool for Observational Cohort and Cross-Sectional Studies*. A ferramenta apresentada no Anexo 2 avalia a qualidade dos estudos baseado em 14 itens: (1) clareza na questão e objetivo, (2) população, (3) taxa de participação, (4) seleção dos participantes, (5) justificativa do tamanho da amostra, (6) suficiência no tempo de exposição / resultado, (7) tempo / duração, (8) níveis de exposição de interesse, (9) detalhes da medida de exposição, (10) número de medições de exposição, (11) medidas de resultado, (12)

cegamento dos avaliadores, (13) taxa de acompanhamento e (14) análises estatísticas.

A análise do risco de viés foi feita por três avaliadores (L.K.P; G.H.O.G; P.H.P.A) que trabalharam de forma independente, as discrepâncias das análises foram resolvidas em reunião entre os avaliadores e um quarto avaliador (R.M.) até resultar no consenso de todas as questões.

4.7 SÍNTESE E ANÁLISE DE DADOS

Os dados qualitativos foram inseridos no Microsoft Word Office ® contendo: autor, ano, revista, país, tamanho e especificações da amostra, testes neuropsicológicos utilizados para avaliação, desfecho principal, resultados e base de dados. Os resultados dos estudos foram resumidos e os dados foram discutidos através de uma revisão narrativa.

Posteriormente, os dados dos testes neuropsicológicos foram extraídos com número de participantes, médias e desvio padrão para cada grupo (migrânea e controle) para com isso calcular os tamanhos de efeito de cada um dos estudos através do Hedges g. A escolha do Hedges g deu-se para corrigir o tamanho de efeito em estudos com menor número de participantes.

Para o cálculo da metanálise foi utilizado modelo de efeito aleatório (*Random Effects Model*), que é recomendado quando existe heterogeneidade entre os estudos que estão sendo sintetizados (BÖHNING, et al. 2002).

A análise dos dados foi estudada e planejada com antecedência, envolvendo duas etapas: A primeira análise combinou os resultados dos testes elegíveis para avaliar migrânea versus controle; a segunda análise examinou a comparação de subgrupos de migrânea com aura e sem aura.

O tamanho de efeito (representado pela letra g) indica a diferença entre dois grupos em termos de desvio padrão (Cuijpers, 2016) classificado conforme a descrição de Lipsey e Wilson (1993), sendo: $g \leq 0,32$ pequenos; g 0,33 a 0,55 moderados; $g \geq 0,56$ grandes. A heterogeneidade entre os estudos foi estimada usando o *Restricted Maximum-Likelihood*. Além da estimativa de τ^2 , o teste Q para heterogeneidade e a estatística I^2 com intervalos de confiança (IC) de 95%. Valores de $I^2 < 25\%$ indicam heterogeneidade pequena; 25 – 75% indicam heterogeneidade

moderada e acima de 75% indicam heterogeneidade grande (CUIJPERS, 2016). Existem vários fatores que interferem na variabilidade ou heterogeneidade dos estudos incluídos na metanálise, como por exemplo a heterogeneidade clínica, que surge decorrente da diferença das características da população (como idade, sexo e grau de escolaridade), uso de medicações incluindo tipos, dosagens e duração (GAGNIER et al., 2011). Esta heterogeneidade clínica pode resultar em uma heterogeneidade nos resultados.

Um intervalo de predição também foi fornecido para metanálises que continham mais de dez estudos, presumindo que a partir deste número de estudos o intervalo de predição provavelmente é preciso o suficiente para ser útil (BORENSTEIN, 2019). O intervalo de predição pode ser entendido como o intervalo que aborda a real dispersão do tamanho de efeito, enquanto o intervalo de confiança quantifica a precisão da média (BORENSTEIN et al., 2009). Do ponto de vista estatístico o intervalo de predição pode ser entendido como o intervalo onde se localizaria o tamanho de efeito de um novo estudo realizado com a mesma população incluída na metanálise (SPINELI & PANDIS, 2020).

Outros fatores que interferem nas metanálises são os *outliers* e casos influentes. Foram considerados *outliers* estudos em que o intervalo de confiança do estudo não estava dentro do intervalo de confiança do efeito combinado encontrado pela metanálise. Já para os casos influentes, foram considerados estudos em que as distancias de cook calculadas apresentaram-se maiores que 0.45 ou DFFITS (k) maiores que $3\sqrt{1/k-1}$, onde k é o número de estudos incluídos. Para ambas as situações foram realizadas novas metanálises excluindo os estudos influentes ou *outliers*. Não havendo mudança na significância estatística da metanálise, esses estudos foram mantidos (HARRER, et al., 2021).

O software R (RStudio V 1.3.1093), com o pacote Meta (V. 4.18-0) foi utilizado para analisar os dados e construir os gráficos forest plots, funnel plots, intervalos de confiança e valores de p. Os gráficos forest e funnel plot fornecem uma compreensão visual dos dados metanalisados; os resultados da metanálise e a comparação dos grupos por teste neuropsicológico foram apresentados por meio do gráfico *Forest Plot* ou gráfico de floresta enquanto o viés de publicação dos estudos foi representado através do gráfico *Funnel Plots* ou gráfico de funil (Lewis & Clarke 2001; Rothstein, et al., 2005;). Para cada teste foi calculado o respectivo intervalo de confiança (IC) de

95% bem como o peso atribuído a cada estudo incluído, considerando que aqueles estudos com maior população (n amostral) possuíam um “peso” maior. O peso de cada estudo foi representado pelo gráfico *forest plot*, onde cada linha horizontal se refere a um estudo incluído na metanálise com uma média estimada e um intervalo de confiança de 95% (IC 95%), no gráfico sendo representado pelo tamanho da linha horizontal, onde este desfecho seria verificado em 95% das vezes, se o mesmo estudo fosse refeito 100 vezes (CUIJPERS, 2016).

A última linha representada no gráfico se refere à combinação dos dados da metanálise propriamente dita, simbolizada por um losango ou “diamante”. A linha vertical indica o valor de p ou linha de nulidade, assim, quando o intervalo de confiança toca ou ultrapassa esta linha pode-se afirmar que o resultado não é estatisticamente significativo. Em uma metanálise o valor de “p” estabelece a significância estatística entre os dois grupos e, portanto, quanto menor o seu valor maior a evidência de que existe diferença entre os estudos (Higgins & Green, 2021); usualmente são considerados resultados com significância estatística quando o valor de p for menor que 0,05 (GRANDPAD, 2021).

O funnel plot ou gráfico de funil é um gráfico de dispersão de cada um dos efeitos estimados para todos os estudos identificados e é apresentado baseado no erro padrão (ep) que fornece uma medida da precisão do efeito aleatório como uma estimativa da população. Normalmente estudos com amostras menores produzem efeitos estimados menos precisos, sendo que, conforme o tamanho da amostra aumenta também aumenta a precisão do efeito estimado e, consequentemente há uma diminuição do tamanho do erro padrão. No funnel plot, o eixo vertical é invertido, portanto, estudos com efeitos estimados menos precisos se espalham de maneira mais ampla na parte inferior do gráfico. É esperado que os efeitos estimados se espalhem de forma uniforme em torno da estimativa geral da metanálise; conforme o tamanho da amostra aumenta, há também um aumento dos efeitos estimados, portanto a dispersão dos pontos diminui (SEDGWICK, 2013). Se não houver viés entre os estudos considerando a intervenção, o gráfico será semelhante a um funil invertido simétrico, porém, havendo viés, o gráfico aparecerá assimétrico, com uma lacuna na parte inferior do gráfico, não formando o funil (STERNE, BECKER & EGGER, 2005).

5 RESULTADOS

5.1 BUSCA E SELEÇÃO INICIAL DOS ARTIGOS ORIGINAIS

O processo de busca realizado nas três bases de dados até 08 de março de 2019 resultou na recuperação imediata de 5644 referências potencialmente relevantes. Após a exclusão das referências duplicadas através do sistema Rayyan – QCR obteve-se um total de 3960 que foram triados pelos dois avaliadores com a leitura de títulos e resumos, por consenso foram excluídos 3932 artigos que não atendiam aos critérios de elegibilidade preconizados (Figura 2).

Vale ressaltar que alguns estudos não apresentavam no título ou no resumo informações suficientes para delimitar a inclusão ou não do mesmo, sendo assim incluídos na etapa subsequente relacionada a leitura do artigo na íntegra, totalizando 37 estudos. Destes, 10 foram excluídos em virtude do delineamento do estudo, população não condizente, ausência de controle saudável ou de testagem neuropsicológica padronizada. Dois estudos selecionados para leitura foram excluídos um por avaliar participantes com migrânea em processo de crise (pródromo, pós-dromo, aura) e outro por não apresentar grupo controle saudável.

Assim, finalizada esta etapa de análise de elegibilidade dos artigos em sua íntegra, foram mapeados vinte e cinco estudos para prosseguir as etapas subsequentes de análise de qualidade metodológica e avaliação metanalítica. Os resultados da busca, seleção e análise de qualidade dos estudos desta revisão encontram-se esquematicamente apresentados na Figura 2.

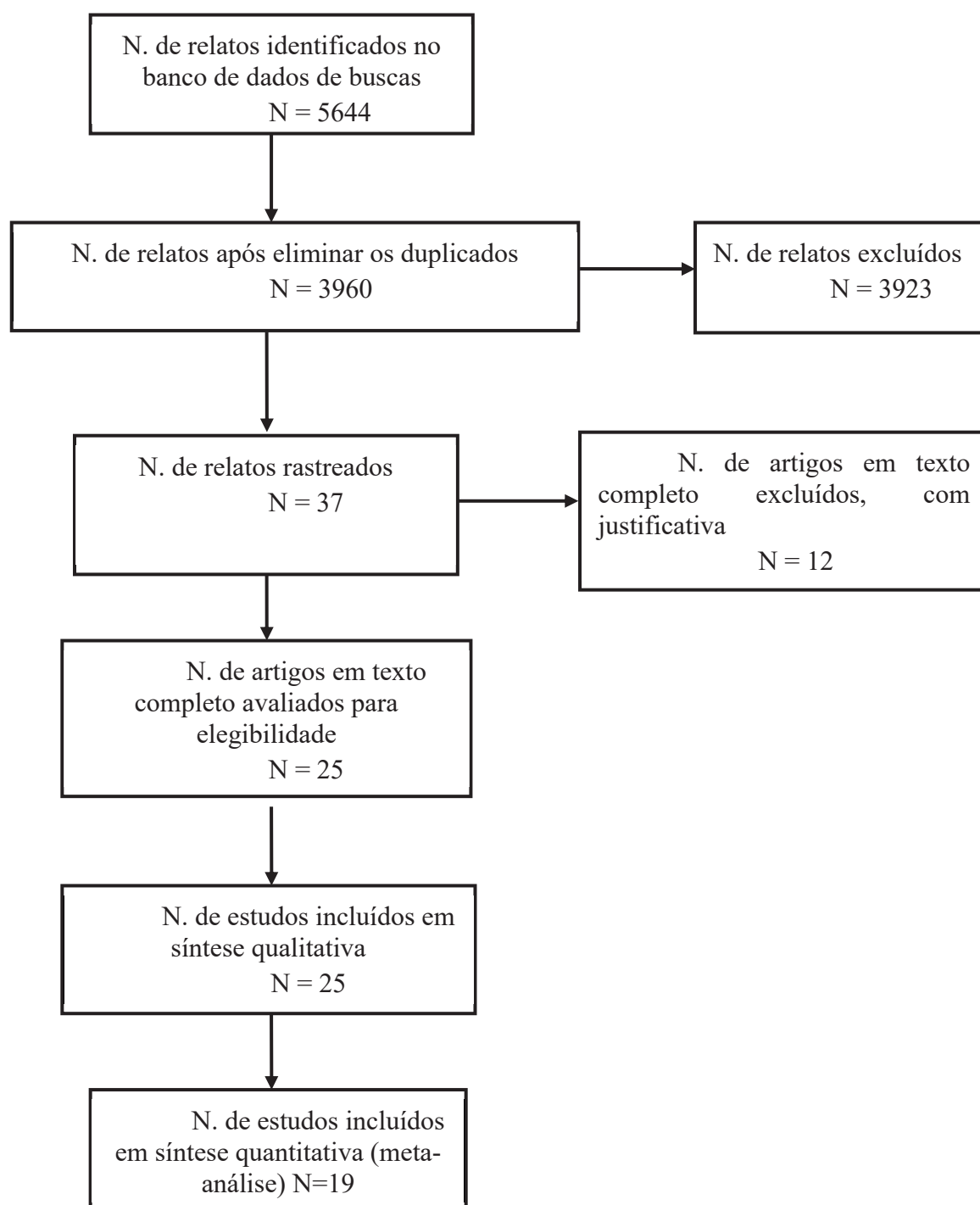
FIGURA 2 - FLUXOGRAMA DA PESQUISA - PRISMA

Identificação

Seleção

Elegibilidade

Inclusão



5.2 SÍNTESE QUALITATIVA DOS DADOS DOS ESTUDOS INCLUÍDOS

Os Quadros 2 e 3 representam de forma sintetizada os principais achados qualitativos dos estudos incluídos.

QUADRO 2 - AVALIAÇÃO QUALITATIVA DOS ESTUDOS

Código	Autor (Ano)	Amostra Migrânea (N)	Amostra Controle (N)	Testes Neuropsicológicos aplicados
I	CALANDRE, E.P. <i>et al.</i> ; (2002).	60	30	RAVLT; WMS memória lógica; WMS memória Visual; Dígitos OI; Completar Figuras; Stroop; TMT A/B; Strub and Black letter.
II	HOOKE, W.D.; RASKIN, N.H.; (1986)	31	15	TMT A/B; Wisconsin; WAIS-R; Matrizes Progressivas de Raven; TPT Tactual Performance Test; Wescler Memory Scale
III	POORNIMA, K.N. <i>et al.</i> ; (2017)	30	30	TMT A/B; Stroop;
IV	LE PIRA, F. <i>et al.</i> ; (2013)	44	16	Frontal Assessment Battery (FAB); TMT A/B; Fluência Verbal; Boston.
V	MONGINI, F. <i>et al.</i> ; (2005)	23	23	Gambling Task; Torre de Hanoi; Teste de Alternância de Objetos (OAT); Escala Beck de Depressão.
VI	LE PIRA, F. <i>et al.</i> ; (2000)	30	14	Boston; Matrizes Progressivas de Raven; Fluência Verbal; Figuras Complexas de Rey; Completar Figuras; Dígitos Span (OD e OI); Blocos de Corsi; California Verbal Learning Test (CVLT); Escala HAD.
VII	KOPPEN, H. <i>et al.</i> ; (2011)	16	18	Attentional Network Task; Global-local task; N-back task.
VIII	FOGANG, Y.F. <i>et al.</i> ; (2013)	25	45	Sistema de FE Delis-Kaplan (D-KEFS);
IX	DRESLER, T. <i>et al.</i> ; (2012)	23	31	TMT A/B; Go/NoGo Task; Stroop
X	CAMARDA, C. <i>et.</i> ; (2007)	45	90	TMT A/B; Wisconsin Test; Fluência Verbal; Escala HAD.

Fonte: Própria, 2021.

Continuação quadro 2: Avaliação Qualitativa dos Estudos

Continuação

Código	Autor (Ano)	Amostra Migrânea (N)	Amostra Controle (N)	Testes Neuropsicológicos aplicados
XI	MARTINS, I. P. <i>et al.</i> ; (2012)	61	367	Digitos Span OI; TMT A/B; Fluência Verbal; Raciocínio Matricial; Labirintos; CVLT; WMS – memória visual; vocabulário WASI; informação – WASI.
XII	LO BUONO V, <i>et al.</i> ; (2018)	28	14	TMT A/B; Fluência Verbal; RAVLT; Matriz Atencional.
XIII	WANG, N. <i>et al.</i> ; (2016)	80	40	TMT A/B; MEEM.
XIV	ROON, K. <i>et al.</i> ; (2000)	12	12	Flicker Fusion Test (CFF); LEXDEC; Escala Wescler de memória (WMS); TMT A/B.
XV	FERREIRA, K.S <i>et al.</i> ; (2018)	30	30	MoCA; Fluência Verbal; Stroop; Teste de Trilhas de Cores; WAIS III, subtestes: Dígitos ordem direta; vocabulário e raciocínio matricial; RAVLT; Escala Beck ansiedade e depressão.
XVI	LEIJDEKKERS, M.L. <i>et al.</i> ; (1990)	37	34	Teste de Inteligência Groninger Block Designer Test; Symbol Digit; Sistema de Avaliação Neurocomportamental (NES).
XVII	SCHMITZ N., <i>et al.</i> ; (2008)	24	24	Go/ No-Go Task; Torre de Hanoi-3; Teste de Alternância de Objetos (OAT); Stroop; SWITCH.
XVIII	GIL-GOLVEIA, R. <i>et al.</i> ; (2016)	24	24	TMT A/B; Fluência Verbal; Stroop; Dígitos OI; Tapping Test.
XIX	LO BUONO, V. <i>et al.</i> ; (2017)	100	50	Attentive matrices (AT); TMT A/B; RAVLT; Fluência Verbal.
XX	ZEITLIN, C. <i>et al.</i> ; (1984)	19	13	TMT A/B; Stroop; Teste de tempo de reação de escolha.
XXI	HAN, M. <i>et al.</i> ; (2018)	32	32	SST – Teste de Rastreio; Stroop; Tarefa de Atenção (ANT).

Fonte: Própria, 2021.

Continuação quadro 2: Avaliação Qualitativa dos Estudos

Continuação

Código	Autor (Ano)	Amostra Migrânea (N)	Amostra Controle (N)	Testes Neuropsicológicos aplicados
XXII	EI-SCNOUSY & MOBARAK (1995)	40	40	Bender Gestalt Test; Trail Making Test
XXIII	MARTINEZ, S. <i>et al</i> ; (2010)	10	10	Fluência Verbal; Trail Making Test; Wisconsin; Stroop Test; Continuous Performance Test; RAVLT; WMS – R; Figuras Complexas de Rey; Self-Ordered Pointing (SOP); Temporal Ordering (TO); Benton's Judgment of Line Orientation Test (JOLO), Beck Depression Inventory; Fatigue Severity Scale.
XXIV	BURKER, E. <i>et al</i> ; (1989)	47	24	Tactual Performance Test; Tapping Test; Trail Making Test; Finger Recognition Test; Number Writing Test; Selective Reminding Test; Rey-Osterreith Complex Figure Test.
XXV	GÓMEZ-BELDARRAIN, M. <i>et al</i> (2011)	84	41	Trail Making Test B; Wisconsin; Beck Depression Inventory; Beck Anxiety Inventory; Zuckerman–Kuhlman personality questionnaire; Faux-Pas Test.

Fonte: Própria, 2021.

QUADRO 3 - SÍNTESE DOS RESULTADOS – REVISÃO NARRATIVA

Código / Autor	Resultados
I - CALANDRE, E.P, <i>et al.</i> ;	O estudo buscou avaliar o desempenho neuropsicológico de pacientes com migrânea durante os períodos sem dor de cabeça, com ênfase no funcionamento cognitivo e emocional. Através da testagem neuropsicológica aplicada, foi identificado pior desempenho entre os pacientes apenas no sistema visuomotor e velocidade de processamento. Não houve diferença entre o grupo com aura e sem aura, apesar dos grupos não serem compatíveis em relação ao n da amostra.
II - HOOKER, W.D; RASKIN, N.H	Este estudo teve como objetivo avaliar o funcionamento cognitivo de pacientes com migrânea comparados a controles saudáveis; a partir da testagem neuropsicológica aplicada os achados sugerem que pacientes com migrânea indicaram prejuízo cognitivo médio quando comparados ao grupo controle.
III - POORNIMA, K.N <i>et al.</i>	O estudo foi realizado com objetivo de identificar se o declínio cognitivo está associado a migrânea e se há relação entre migrânea e o índice de massa corporal (IMC). Os seus resultados sugerem a existência de declínio cognitivo em pacientes com migrânea quando comparados a controles e também a incidência de maior IMC no grupo migrânea.
IV - LE PIRA, F. <i>et al.</i> (2013)	Este estudo foi realizado visando determinar se existe alguma correlação entre disfunções executivas e lesões de substância branca na migrânea e, de acordo com os achados nas testagens neuropsicológicas, não parece haver evidências de déficits neuropsicológicos decorrentes de lesões de substância branca, entretanto a testagem evidenciou piores resultados de funções executivas e linguagem em pacientes com migrânea quando comparados aos controles.
V - MONGINI, F. <i>et al.</i>	O objetivo deste estudo foi avaliar funcionamento pré-frontal de pacientes com migrânea crônica através de testagem neuropsicológica e verificar se essas funções se apresentam afetadas e, de acordo com a testagem aplicada, pacientes com migrânea não denotaram diferença de resultados quando avaliada tomada de decisão, entretanto apresentaram piores resultados em todos os demais testes.
VI - LE PIRA, F. <i>et al</i> (2000)	Este estudo avaliou a presença de déficits cognitivos em um grupo de pacientes afetado por migrânea com e sem aura comparado com um grupo de controle e seus resultados indicaram que Indivíduos com migrânea mostraram desempenho neuropsicológico prejudicado nos testes que avaliaram memória operacional, quando comparados ao grupo controle.

Autor	Resultados
VII - KOPPEN, H. <i>et al.</i>	Este estudo também comparou pacientes com migrânea e controle saudável para identificar possíveis prejuízos cognitivos e, algumas funções parecem não ser afetadas na migrânea, como atenção e memória de trabalho, em contrapartida, os migrânicos denotaram piores resultados nos testes que avaliaram deficiências no processamento de recursos visuais globais quando comparados aos controles.
VIII - FOGANG, Y.F <i>et al.</i>	Este estudo teve o intuito de avaliar a atenção seletiva de pacientes com cefaleia (incluindo migrânea) em um período sem dor e compará-los com controle saudável e seus resultados indicaram que de fato a atenção seletiva, bem como flexibilidade mental parecem estar reduzidas em quem sofre de dor de cabeça primária.
IX - DRESLER, T. <i>et al.</i>	O objetivo deste estudo foi determinar se existem diferenças clínicas relacionadas ao funcionamento executivo (inibição, monitoramento de resposta e controle cognitivo) entre migrânea e grupo controle. Através da testagem neuropsicológica foi possível identificar que de fato o funcionamento executivo parece estar alterado em pacientes com migrânea quando comparados ao grupo controle. Considerando que a testagem foi realizada fora do período de crise, os achados sugerem que possa haver alteração das funções cerebrais em pacientes com migrânea.
X - CAMARDA, C. <i>et al.</i>	Esta pesquisa buscou identificar se a migrânea está associada a distúrbios de funções executivas e, seus resultados apontaram que de fato o funcionamento executivo parece mais baixo nos migrânicos do que o grupo controle, principalmente nos testes TMT (B) e WCST.
XI - MARTINS, I. P. <i>et al.</i>	Este estudo buscou avaliar especificamente os possíveis efeitos da migrânea nas funções executivas, comparando aos controles e seus resultados sugerem que a presença de migrânea no final da vida adulta parece estar associada a piores desempenhos relacionados as funções executivas.
XII - LO BUONO V, <i>et al</i> (2018)	O objetivo deste estudo foi explorar a associação entre funções cognitivas e conectividade funcional cerebral, em pacientes com migrânea sem e com aura, entre crises (período interictal) e, através da testagem neuropsicológica não foram evidenciadas anormalidades nos indivíduos com migrânea, entretanto, foi encontrada uma alteração específica na rede cortical, se comparado a migrânea com e sem aura.
XIII - WANG, N. <i>et al.</i>	Esta pesquisa estudou o impacto da vertigem associada à migrânea (VM) no estado cognitivo dos pacientes e a testagem neuropsicológica indicou que indivíduos com VM denotam piores resultados cognitivos do que pacientes com migrânea simples e controles.
XIV - ROON, K. <i>et al.</i>	Este estudo buscou quantificar as diferenças no impacto psicológico e desempenho cognitivo de indivíduos com migrânea que fizessen ou não abuso de ergotamina. Seus resultados indicaram que indivíduos com migrânea denotaram maior grau de comprometimento cognitivo quando comparados aos controles saudáveis, sendo esse resultado ainda piores quando considerados migrânicos que faziam uso abusivo de ergotamina.

Autor	Resultados
XV - FERREIRA, K.S <i>et al.</i>	A pesquisa buscou avaliar a presença de déficits cognitivos em pacientes com migrânea crônica e identificar os principais fatores que desencadeiam distúrbios cognitivos, como comorbidades ou uso de medicamentos. Seus resultados indicaram que o grupo de migrânea crônica teve pior desempenho nos testes neuropsicológicos, incluindo Stroop, Fluência Verbal e TMT A/B quando comparados ao grupo controle, porém esses déficits não foram associados a uso de medicações ou comorbidades.
XVI - LEIJDEKKERS, M.L. <i>et al</i>	O estudo avaliou se a migrânea está associada ao comprometimento cognitivo e, se esse comprometimento está associado a uma longa história de migrânea, bem como se há diferença entre migrânea com e sem aura. A testagem neuropsicológica aplicada não evidenciou presença de déficits cognitivos em migranosos quando comparados ao grupo controle, bem como, o histórico e tipo de enxaqueca não denota estar relacionada.
XVII - SCHMITZ N., <i>et al.</i>	Este estudo investigou simultaneamente a estrutura do córtex e função executiva (FE) em indivíduos com migrânea e controles e seus resultados indicaram que, cognitivamente migranosos parecem ter tempo de resposta e tempo para mudança de tarefas (flexibilidade mental) mais lento do que controles saudáveis, indicando déficits de FE.
XVIII - GIL-GOLVEIA, R. <i>et al.</i>	O objetivo deste estudo foi comparar o desempenho cognitivo de indivíduos com migrânea comparados a controles saudáveis através de uma bateria neuropsicológica montada com foco nas funções executivas; seus resultados indicaram que indivíduos com migrânea e controles tiveram desempenho semelhante nas duas aplicações da bateria, não evidenciando assim presença de déficits de funções executivas.
XIX - LO BUONO, V. <i>et al</i> (2017)	Esta pesquisa investigou o perfil cognitivo da migrânea com e sem aura e comparou ao grupo controle saudável. Seus resultados indicaram que indivíduos com migrânea denotaram piores resultados quando comparados ao grupo controle. O grupo de migranosos sem aura denotou déficits nos testes que avaliaram fluência verbal, enquanto a migrânea com aura mostrou piores resultados relacionados a memória tardia.
XX - ZEITLIN, C. <i>et al</i>	Este estudo investigou a presença de déficits cognitivos em migrânea severa comparado a controle saudável e buscou identificar se esse déficit é cumulativo de acordo com o tempo de histórico de crises. Seus resultados indicaram que indivíduos com migrânea denotaram pontuações menores do que o grupo controle em todos os testes aplicados. Também evidenciaram maiores pontuações nas escalas que avaliaram ansiedade, obsessividade e queixas somáticas, o que pode estar correlacionado ao pior desempenho na avaliação neuropsicológica.
XXI - HAN, M. <i>et al.</i>	O objetivo deste estudo foi avaliar a função atencional de migranosos comparado ao grupo controle e estes de fato denotaram piores resultados nos testes, incluindo avaliação de funções executivas quando comparados aos controles.

Autor	Resultados
XXII – EL-SCONOUZY, M.Y & MOBARAK, A.	Este estudo buscou avaliar traços de personalidade e alterações psiquiátricas na migrânea incluindo funções cognitivas interligada aos processos emocionais. Os resultados sugerem comprometimento atencional e de memória visual quando comparados aos controles.
XXIII – MARTINEZ, S. <i>et al</i>	O objetivo deste estudo foi avaliar disfunção executiva na síndrome de Sjögren, considerando com controles indivíduos com migrânea e controle saudável. Os resultados gerais indicaram déficits cognitivos tanto no grupo da síndrome de Sjögren quanto na migrânea, com déficits significativos em habilidades sociais e funções executivas.
XXIV – BURKER, E. <i>et al</i>	Este estudo buscou identificar o perfil neuropsicológico e psiquiátrico de indivíduos com migrânea, sendo estes todos do sexo feminino e meia idade, comparando migrânea com aura, sem aura e controle saudável. Os resultados não identificaram diferença entre os grupos nas avaliações neuropsicológicas, e os resultados das escalas psiquiátricas foram conflitantes, indicando maior probabilidade de histeria e paranoia em migranosos, mas não necessariamente relacionado a transtornos obsessivos.
XXV - GÓMEZ-BELDARRAIN, M. <i>et al</i>	A pesquisa buscou identificar se migranosos com uso excessivo de medicação denotam piores resultados relacionados as disfunções orbitofrontais comparados a migranosos sem uso excessivo de medicação e controle saudável. De acordo com os resultados, indivíduos migranosos com uso excessivo de medicação indicaram presença de disfunção orbitofrontais comparados com os demais grupos. Transtornos como ansiedade e depressão também parecem ser mais comórbidos nesta população.

Fonte: Própria, 2021.

Por meio da síntese descritiva apresentada nos Quadros 2 e 3 é possível visualizar que, as pesquisas acerca de déficits de funções executivas em indivíduos com migrânea ainda não são consensuais. Dos vinte e cinco artigos elegíveis para a análise, cinco (VII; XII; XIII; XVI e XVIII) não evidenciaram diferença nos resultados entre o grupo com migrânea e controle saudável. Quatro estudos (X; XVI; XX e XI) buscaram avaliar se determinados aspectos clínicos dos sujeitos migranosos, tais como a idade de início, a frequência dos episódios e sua intensidade, se poderiam estar relacionados a piores resultados nas testagens neuropsicológicas. Destes, três (X; XVI e XXI) correlacionaram haver uma influência das características da migrânea na presença de déficits cognitivos. Nove artigos (I; II; IV; VI; VIII; XII; XVI; XIX; XXIV) compararam participantes com migrânea com aura e sem aura e destes, quatro (II; IV; VIII e XII) identificaram piores resultados nas testagens aplicadas aos indivíduos com migrânea com aura. Apenas um estudo (XIX) identificou pior resultado na avaliação

de funções executivas em migranosos sem aura quando comparados a migranosos com aura (estes, entretanto, denotaram piores resultados relacionados a velocidade de processamento e memória).

5.2.1 SUBFUNÇÃO

Conforme discutido anteriormente, o termo funções executivas ainda não apresenta uma definição única e consensual a todos os autores e pesquisadores, podendo ser entendida como uma função complexa que engloba diversas outras subfunções, como atenção, memória operacional, fluência verbal, flexibilidade mental, controle inibitório e manutenção de respostas (ALVAREZ & EMORY, 2006).

A maior parte dos estudos elegíveis para esta revisão não indicavam em seu desfecho principal o objetivo de avaliar o funcionamento executivo propriamente dito, apenas sete estudos (IV; V; IX; X; XI; XVII e XXV) denotavam este desfecho. Os demais estudos buscavam responder perguntas mais abrangentes como análise do funcionamento cognitivo global ou de outra função cognitiva que incluía alguma subfunção de funções executivas (como atenção e memória). Nossa análise levou em consideração tanto os conceitos cognitivos apresentados quanto os testes aplicados.

5.2.1.1 ATENÇÃO:

O nível atencional foi avaliado pelos estudos através da aplicação dos seguintes testes neuropsicológicos: Go/NoGo Test; Dígitos OI; Stroop Test; TMT; Attentional Network Task (ANT); Sistema de avaliação neurocomportamental NES; Tarefa SWITCH; Shape Trail test (STT) e Teste do Desenho do Relógio.

Dos vinte e cinco estudos elegíveis para esta revisão, dezessete deles avaliaram atenção, incluindo atenção sustentada ou seletiva (I; III; IV; VIII; IX; X; XI; XII; XVI; XVIII; XIX; XX; XXI; XXII; XXIII; XXIV e XXV.), destes apenas quatro estudos (I; XII; XVI e XVIII) não evidenciaram déficits atencionais nos migranosos quando comparados a controles saudáveis.

5.2.1.2 MEMÓRIA OPERACIONAL (MO)

A memória operacional foi mensurada por meio da aplicação dos testes Dígitos Ordem Inversa; N-Back task e Blocos de Corsi.

Sete estudos avaliaram memória operacional (I; III; VI; VII; XI; XV e XVIII), sendo que apenas três deles (I; VII e XVIII) não identificaram alterações de memória operacional considerando os testes neuropsicológicos aplicados entre os indivíduos com migrânea e controle saudável.

5.2.1.3 FLUÊNCIA VERBAL

A avaliação da fluência verbal foi feita em dez estudos (IV; VI; X; XI; XII; XIII; XV; XVIII; XIX e XXIII), através da aplicação do teste *Controlled Oral Word Association Test (COWAT)* destes, apenas dois não evidenciaram déficits de fluência verbal no grupo com migrânea quando comparados ao grupo controle. Além disso, o estudo XII identificou que, migranosos com aura atingiram piores resultados quando comparados com migranosos sem aura.

5.2.1.4 FLEXIBILIDADE MENTAL

Dezesseis estudos avaliaram flexibilidade mental e/ou cognitiva (I; II; III; IV; IX; X; XI; XII; XIV; XV; XVII; XIX; XXII; XXIII; XXIV e XXV). Esta subfunção foi avaliada por meio da aplicação de pelo menos um dos seguintes testes neuropsicológicos: Trail Making Test (TMT); Stroop Test; Frontal Assessment Battery (FAB); Wisconsin Card Sorting Test; Shape Trail Test (STT). Apenas um estudo (I) não evidenciou alterações nesta subfunção. Este estudo indicou que pacientes com migrânea denotam piores resultados em outras funções cognitivas, como velocidade de processamento e habilidades visoconstrutivas e espaciais, entretanto não denotaram diferenças quando comparados em relação a flexibilidade mental.

5.2.1.5 CONTROLE INIBITÓRIO

O controle inibitório pode ser mensurado por meio dos seguintes testes: Go/Nogo Task; Stroop Test; D-KEFS word-color; Frontal Assessment Battery (FAB); Sistema de avaliação neurocomportamental NES; Tarefa SWITCH. Cinco estudos fizeram a aplicação de pelo menos um dos testes descritos acima (IV; IX; XVII; XVIII e XX). Um estudo (XVIII) não evidenciou diferença entre o grupo de migrânea e controle saudável.

5.2.1.6 MANUTENÇÃO DE RESPOSTAS

A habilidade cognitiva de manutenção de respostas foi avaliada por quatro estudos (II; X; XIX e XXIII) através da aplicação de pelo menos um dos testes: Wisconsin Card Sorting Test e Teste de Alternância de Objetos (OAT). Dos quatro estudos apenas o estudo II indicou haver diferença entre pacientes com migrânea e controles saudáveis.

O Quadro 4 apresenta qual teste foi utilizado para avaliar cada subfunção.

QUADRO 4 – TESTES UTILIZADOS

Subfunção	Teste
Atenção	Go/NoGo Test; Dígitos OI; Stroop Test; TMT; Attentional Network Task (ANT); Sistema de avaliação neurocomportamental NES; Tarefa SWITCH; Shape Trail test (STT); Teste do Desenho do Relógio.
Memória de Trabalho	Dígitos; N-Back task; Blocos de Corsi.
Fluência Verbal	Controlled Oral Word Association Test (COWAT).
Flexibilidade mental	TMT; Stroop Test; Wisconsin Card Sorting Test; Frontal assessment Battery (FAB); Wisconsin Card Sorting Test; Shape Trail test (STT); Teste de Alternância de Objetos (OAT); Teste do Desenho do Relógio.
Controle Inibitório	Go/NoGo Test; Stroop Test; D-KEFS word-color; Frontal assessment Battery (FAB); Sistema de avaliação neurocomportamental NES; Tarefa SWITCH.
Manutenção de Resposta	Wisconsin Card Sorting Test; Teste de Alternância de Objetos (OAT).
Resolução de Problemas	Torre de Hanoi; Gambling Task.

Fonte: Própria, 2021.

5.3 AVALIAÇÃO DO RISCO DE VIÉS E QUALIDADE METODOLÓGICA DOS ESTUDOS INCLUÍDOS

Todos os estudos elegíveis analisados foram de publicações indexadas em revistas internacionais. Metodologicamente a grande maioria teve alto/moderado risco de viés avaliados (20/25; 80%) através da ferramenta *Quality Assessment Tool for Observational Cohort and Cross-Sectional Studies*, que mapeou viés de seleção, informação e medição. A Tabela 1 (disposta no Anexo 3) relata as pontuações de

qualidade dos 21 estudos, que variou de 2 a 8 (de 11 pontos). A pontuação média de todos os artigos foi de 5,56 pontos.

5.4 METANÁLISE

Considerando as variáveis de cada ferramenta para avaliação de funções executivas, optou-se por metanalisar os dados por teste neuropsicológico aplicado. O objetivo foi metanalisar FE com os testes: Wisconsin, Stroop, TMT, Dígitos OI, Go/NoGo, Fluência Verbal e outros testes que fossem citados como ferramentas de avaliação das FE, entretanto, como critério de elegibilidade desta etapa, foram metanalisados apenas testes que fossem descritos em pelo menos três estudos. Desta maneira, foram metanalisados os dados dos testes: Trail Making Test A e B; Stroop Test, Dígitos OI, Wisconsin e Fluência Verbal, totalizando 19 estudos metanalisados de acordo com o tipo de teste aplicado.

O Trail Making Test é um dos testes mais populares na prática da avaliação neuropsicológica, pois fornece resultados acerca de várias subfunções cognitivas, como atenção, velocidade de processamento, flexibilidade mental e funções executivas (TOMBAUGH, 2003). É um teste sensível a vários processos e deficiências neurológicas (MITRUSHINA, et al., 1999).

O Stroop Test foi desenvolvido por John Ridley Stroop, em 1935 e se baseia na evidência de que o cérebro leva um tempo maior para nomear cores do que para ler os nomes das cores. Assim também, o cérebro leva um tempo maior para nomear a cor de impressão, quando essas estão impressas em uma cor de tinta diferente daquela cor que nomeiam (Stroop, 1935). Assim como o Trail Making Test, o Stroop Test também é uma ferramenta muito utilizada para avaliação de funções executivas. Está relacionado a avaliação de controle inibitório; atenção seletiva e flexibilidade mental (MITRUSHINA; et al., 1999).

O Teste Dígitos, é um subteste das Escalas Weschler de inteligência, e é dividido em duas partes: A primeira que consiste na repetição direta dos dígitos, utilizada para avaliação da memória imediata, e a segunda, considerada mais complexa, que se trata da repetição inversa dos dígitos (de trás para frente), que traz informações acerca da capacidade relacionada a memória operacional (WILDE; STRAUSS; TULSKY, 2004).

O Teste Fluência Verbal está relacionado a avaliação da capacidade do indivíduo em gerar o maior número de palavras que comecem com determinada letra dentro de um determinado tempo (Fluência Verbal Fonêmica), e do maior número de categoria semântica (por exemplo, animais), relacionado a Fluência Verbal Semântica (TOMBAUGH; KOZAK & REES; 1999). Para esta metanálise foi considerado apenas a versão de Fluência Verbal Fonêmica pois não houve dados suficientes para que pudesse ser metanalisado também a Fluência Verbal Semântica

O teste Wisconsin, apesar de ser considerado padrão ouro para avaliação de funções executivas e o mais relevante do pequeno grupo dos chamados testes dos lobos frontais (REPPOLD, PEDROM & TRENTINI, 2010). Apesar disso, foi utilizado por apenas quatro estudos (II, X, XIX e XXIII), no entanto, um dos estudos não descreveu as médias e desvio padrão do teste, e seus autores não retornaram nossos contatos, desta maneira o teste foi metanalisado com apenas três estudos.

A análise de subgrupo também não pode ser feita considerando todos os testes devido à falta de dados, assim, foram metanalisados para efeito comparativo da migrânea com aura e sem aura apenas os testes TMT A e B e Fluência Verbal Fonêmica.

Com o objetivo de facilitar a leitura e compreensão da metanálise, os resultados são apresentados através de quadros contendo as informações estatísticas e através dos gráficos forest plot e funnel plot. A tabela estatística de cada teste contém o número de estudos incluídos na metanálise (representado pela letra k); o tamanho de efeito (representado pela letra g) e que, conforme conceitualizado anteriormente, indica a diferença entre dois grupos em termos de desvio padrão (CUIJPERS, 2016); o intervalo de confiança que representa (95% IC) e que nos permite identificar a probabilidade do intervalo vir a conter o valor real do nosso parâmetro de interesse (MORRETTIN & BUSSAB, 2010); o valor de p que indica se houve ou não diferença estatística entre os grupos; os valores de I^2 , que indica a heterogeneidade entre os estudos; e por fim o intervalo de predição das análises que contenham mais de 10 estudos (SPINELI & PANDIS, 2020).

5.4.1 METANÁLISE TESTE TRAIL MAKING TEST A

QUADRO 5: DADOS ESTATÍSTICOS TMT A

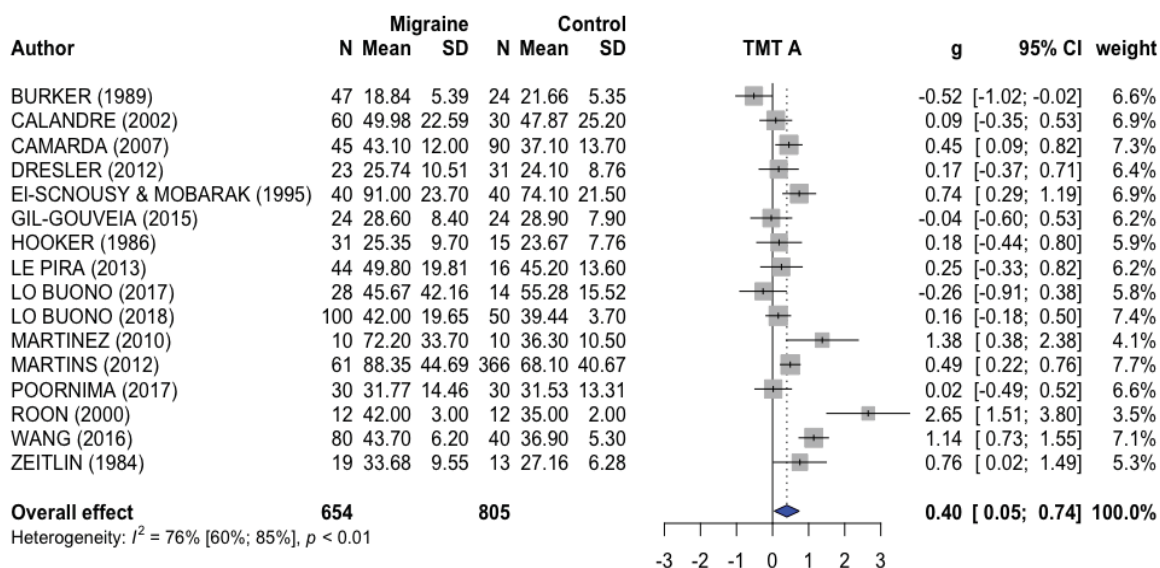
K	g de Hedge's	95% IC	p valor	I ²
16	0.40	0.05 – 0.74	0.0271	76%

K = número de estudos incluídos; g de Hedges = Tamanho de Efeito; IC = Intervalo de Confiança; P = Diferença estatística; I² = Heterogeneidade;

Fonte: Própria, 2021.

A metanálise do teste TMT A foi feita com os dados de dezesseis estudos que indicaram tamanho de efeito moderado ($g = 0.40$) e diferença estatística significativa. A heterogeneidade entre os estudos é considerada alta com resultados de $I^2 = 76\%$. O intervalo de predição, ou seja, o intervalo estimado do tamanho de efeito variou de -0,72 a 1,51. O teste TMT A é avaliado com a variável “tempo”, ou seja, quanto maior o tempo gasto para finalização da tarefa pior é o índice alcançado, assim as diferenças de médias estandarizadas indicaram que as médias do grupo migrânea apresentam-se maiores do que o grupo controle, ou seja, levando mais tempo para finalizar o teste.

GRÁFICO 1: FOREST PLOT – TMT A

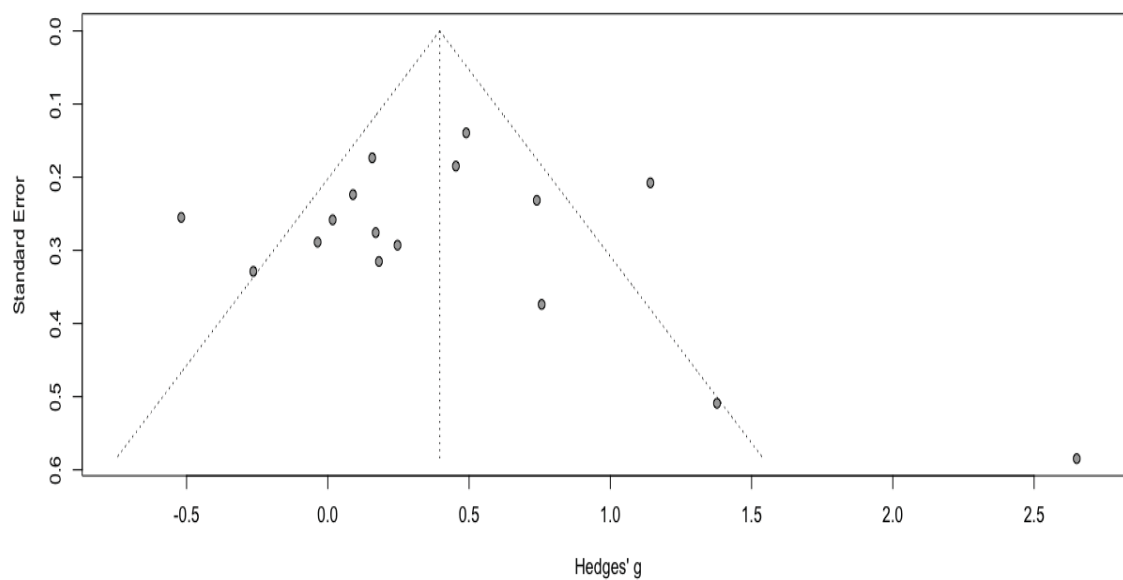


Fonte: Própria, 2021.

Os estudos de Roon (2000) e Burker (1989) foram considerados *outliers*, pois o intervalo de confiança do estudo estava fora do intervalo de confiança do efeito combinado, nenhum estudo pode ser considerado excessivamente influente e, mesmo excluindo ambos estudos, a metanálise mantém-se com significância estatística ($g =$

0.3725, $p=0.005$). Nenhuma assimetria do gráfico de funil foi identificada através do Egger's Test ou teste de regressão.

GRÁFICO 2: FUNNEL PLOT TMT A



Fonte: Própria, 2021.

5.4.2 METANÁLISE TESTE TRAIL MAKING TEST B

QUADRO 6: DADOS ESTATÍSTICOS TMT B

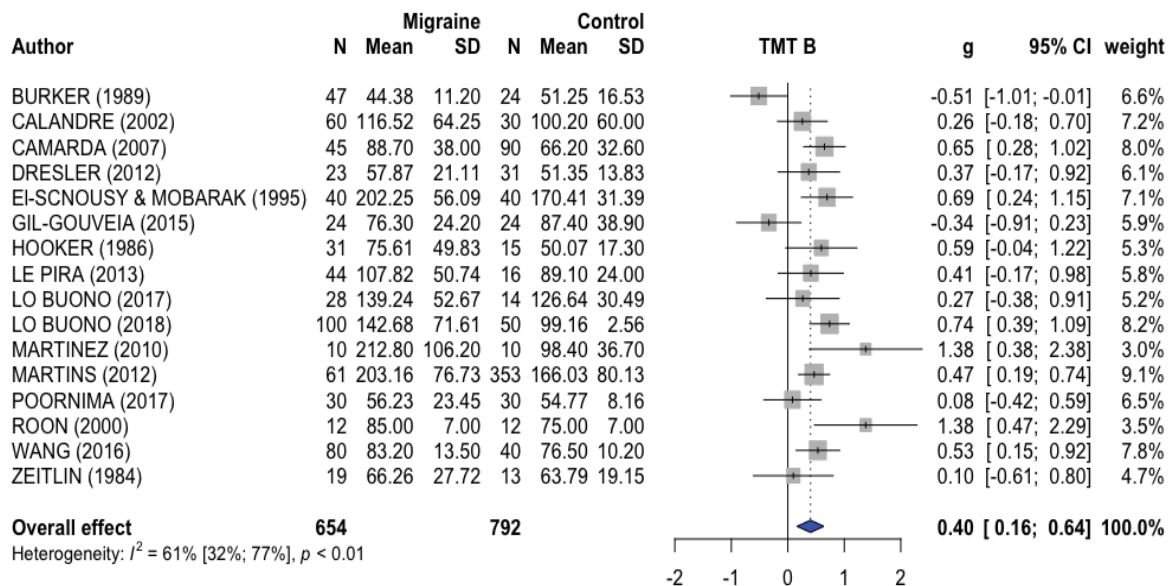
K	g de Hedge's	95% IC	p valor	I ²
16	0.40	0.16; 0.64	0.0026	61%

K = número de estudos incluídos; IC = Intervalo de Confiança; P = Diferença estatística; I² = Heterogeneidade; g de Hedges = Tamanho de Efeito

Fonte Própria, 2021.

De acordo com os dados estatísticos do TMT B; a metanálise foi realizada incluindo 16 estudos que indicaram tanto tamanho de efeito quanto heterogeneidade moderada e diferença estatística significativa. Assim como o TMT A; a parte B também é mensurada com a variável tempo, mantendo o padrão da parte A, desta forma, conforme visualizado no gráfico Forest Plot (gráfico 3) as diferenças médias estandarizadas indicam que houve diferença estatística entre os grupos sendo que os migranosos apresentaram médias maiores quando comparados aos controles, ou seja, levam um tempo maior para finalizar a tarefa.

GRÁFICO 3: FOREST PLOT TMT B

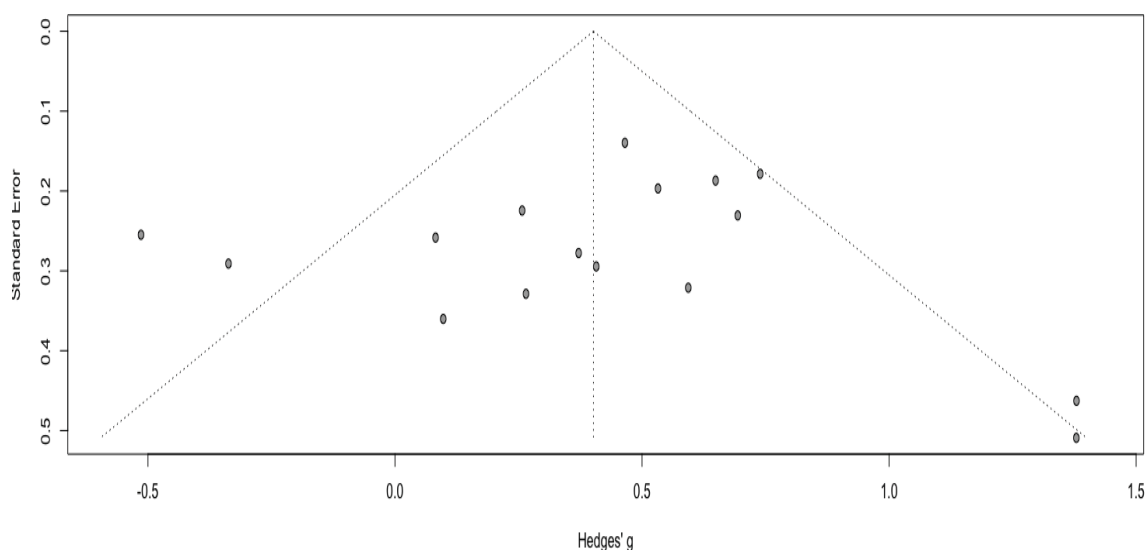


Fonte: Própria, 2021.

Nesta análise o estudo de Burker (1989) apresentou-se como um *outlier* porém, mesmo realizando a exclusão do mesmo, os resultados não demonstraram

diferenças na significância estatística ($g = 0.4669$, $p < 0.0001$). Nem Egger's Test nem o teste de regressão identificaram qualquer assimetria no funnel plot.

GRÁFICO 4: FUNNEL PLOT TMT B



Fonte: Própria, 2021.

5.4.3 METANÁLISE TESTE FLUÊNCIA VERBAL

QUADRO 7: DADOS ESTATÍSTICOS FLUÊNCIA VERBAL

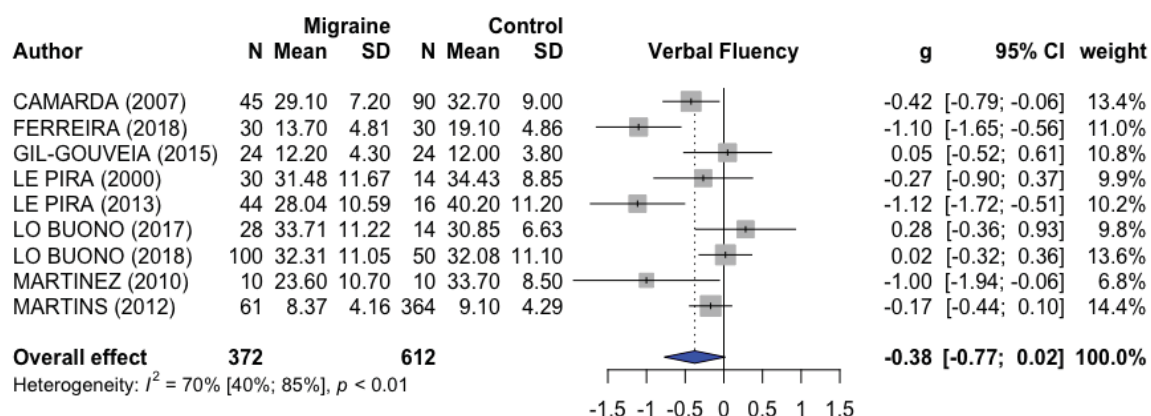
K	g de Hedge's	95% IC	p valor	I ²
9	-0,38	-0.77; 0.02	0.0582	70%

K = número de estudos incluídos; IC = Intervalo de Confiança; P = Diferença estatística; I² = Heterogeneidade; g de Hedges = Tamanho de Efeito

Fonte: Própria, 2021.

Os estudos incluídos nesta análise indicaram tamanho de efeito e heterogeneidade moderada e não denotaram diferença estatística entre os grupos, ou seja, não houve diferença entre as médias estandarizadas dos dois grupos. Diferente do Trail Making Test, o teste fluência verbal é medido pela capacidade de um indivíduo de gerar o maior número de palavras que comecem com determinada letra dentro de um minuto (TOMBAUGH & KOZAK, 1999), ou seja, considera-se número de produção de palavras.

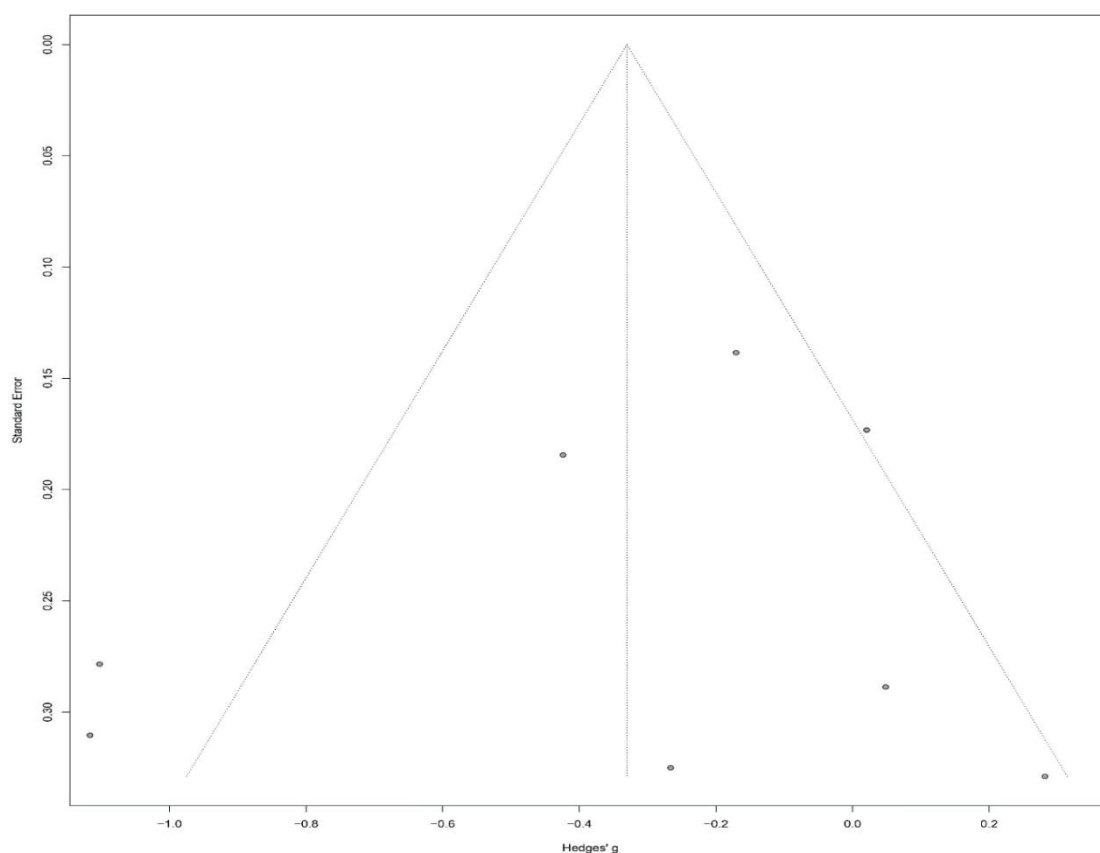
GRÁFICO 5: FOREST PLOT – FLUÊNCIA VERBAL



Fonte: Própria, 2021.

Neste cálculo metanalítico não houve identificação de *outliers* ou casos influentes. Não houve identificação de qualquer assimetria no funnel plot.

GRÁFICO 6: FUNNEL PLOT FLUÊNCIA VERBAL



Fonte: Própria, 2021.

5.4.4 METANÁLISE TESTE STROOP TEST LEITURA

QUADRO 8: DADOS ESTATÍSTICOS STROOP READING TEST

K	g de Hedge's	95% IC	p valor	I ²
6	0.69	-0.42; 1.80	0.1687	93%

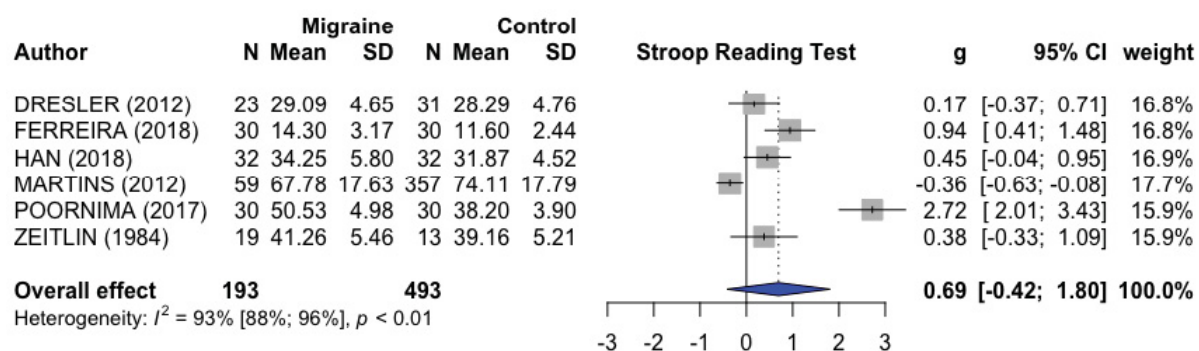
K = número de estudos incluídos; IC = Intervalo de Confiança; P = Diferença estatística; I² = Heterogeneidade; g de Hedges = Tamanho de Efeito

Fonte: Própria, 2021.

Este cálculo metanalítico indicou tamanho de efeito grande (acima de 0,56) e heterogeneidade alta, com I² = 93%. O valor de *p* foi maior que 0,05 portanto indicou que o resultado médio não diferiu significativamente de zero. A análise residual identificou que o estudo de Poormina (2017) pode ser um potencial *outlier*, entretanto, ainda que refeito o cálculo metanalítico excluindo este possível *outlier* os resultados mantiveram-se sem diferença estatística entre os grupos (*g*= 0.2839, *p*= 0.2675). O

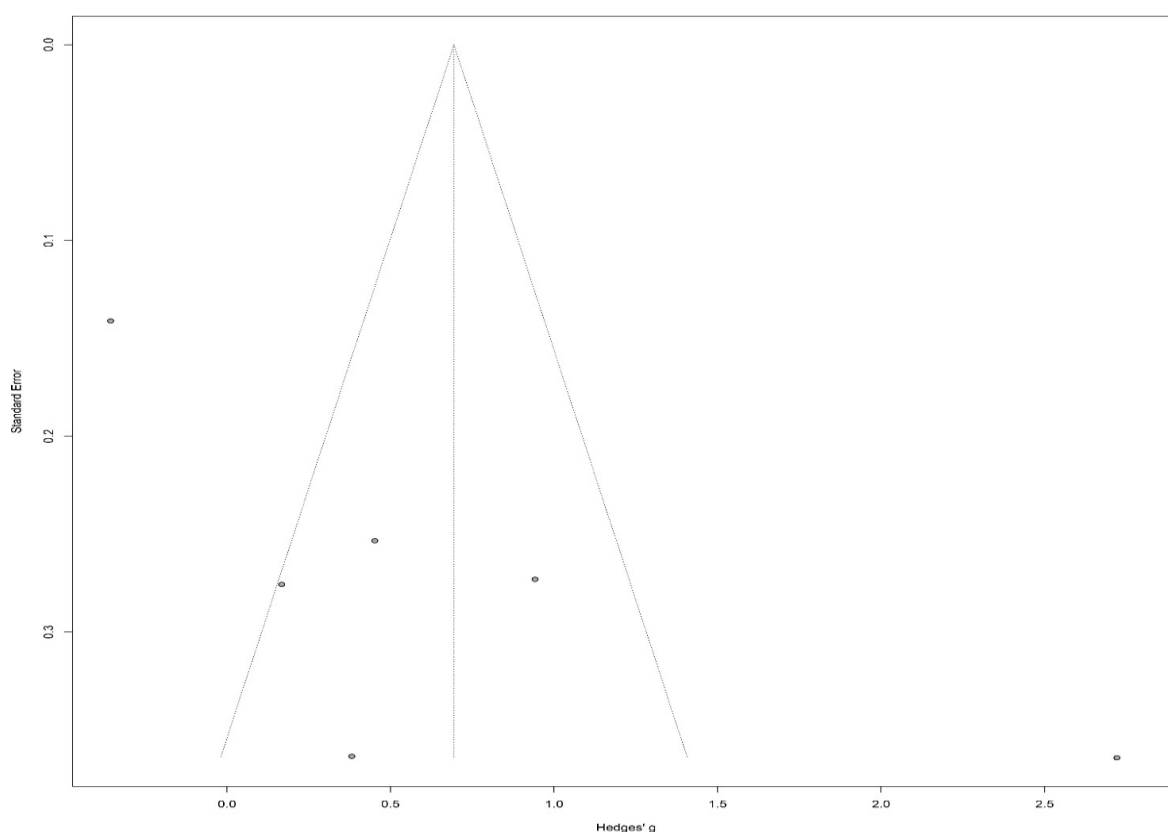
Stroop Test também é mensurado pela variável “tempo”, ou seja, quanto maior o tempo gasto para execução da tarefa pior o resultado alcançado pelo indivíduo e neste contexto não houve diferença das médias estandarizadas entre os grupos. Não foi identificado qualquer assimetria do gráfico de funil (Gráfico 8).

GRÁFICO 7: FOREST PLOT STROOP READING TEST



Fonte: Própria, 2021.

GRÁFICO 8 – FUNNEL PLOT STROOP READING TEST



Fonte: Própria, 2021.

5.4.5 METANÁLISE TESTE STROOP TEST NOMEAÇÃO

QUADRO 9: DADOS ESTATÍSTICOS STROOP NAMING TEST

K	g de Hedge's	95% IC	p valor	I ²
7	0.25	-0.21; 0.70	0.2285	77%

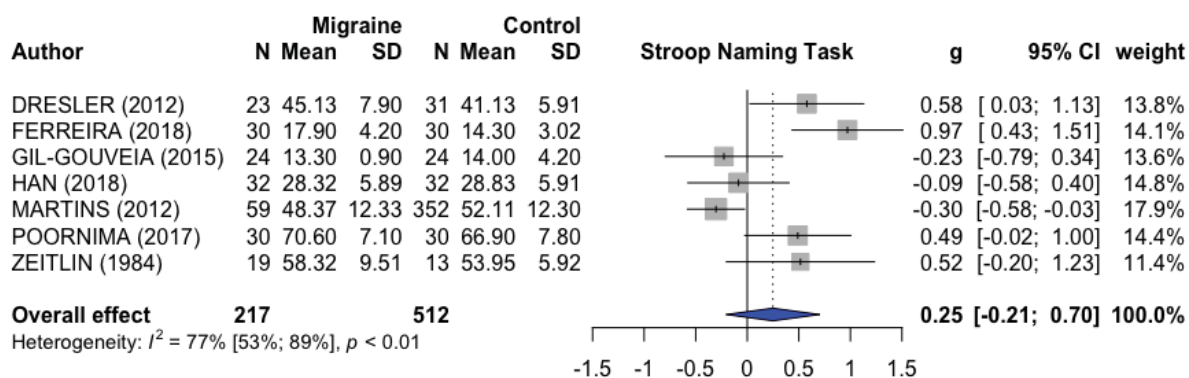
K = número de estudos incluídos; IC = Intervalo de Confiança; P = Diferença estatística; I² = Heterogeneidade; g de Hedges = Tamanho de Efeito

Fonte: Própria, 2021.

O Stroop Naming Test foi metanalisado com um total de sete estudos que indicaram tamanho de efeito pequeno e heterogeneidade grande, conforme dados representados no quadro com os dados estatísticos acima. O valor de p não diferiu significativamente de zero ($p = 0,2285$), portanto os resultados não indicaram diferença estatística entre os grupos. Não houve presença de *outliers*, porém o estudo de Ferreira (2018) foi considerado um caso influente. Mesmo com a exclusão do

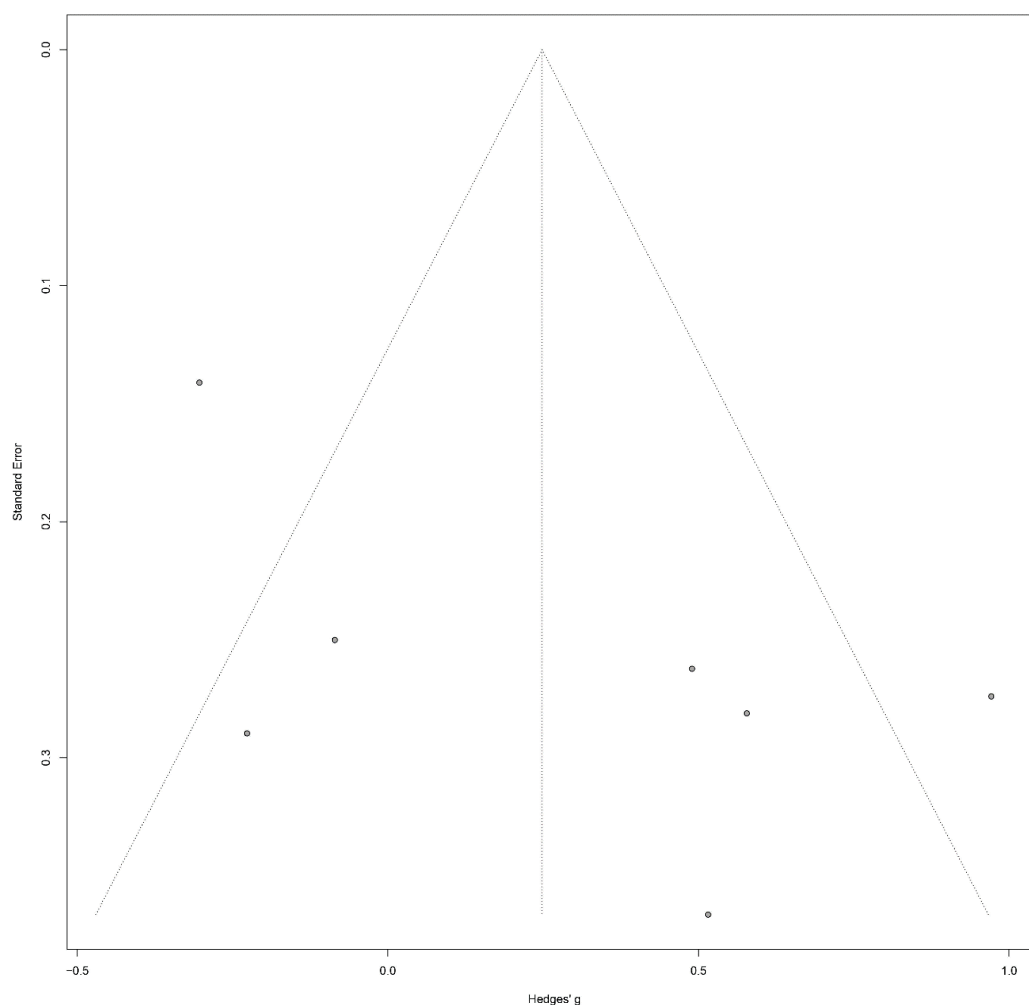
estudo, os resultados mantiveram-se não significativos ($g = 0.1163$, $p = 0.5201$). O Stroop Naming Test ou Stroop Nomeação também considera o tempo, portanto, quanto maior o tempo gasto pelo indivíduo para concluir a tarefa, pior é o seu resultado, mas nesta análise também não foi identificada diferença estatística entre os dois grupos. Não há indícios de qualquer assimetria no gráfico de funil, conforme pode ser visualizado no Gráfico 10.

GRÁFICO 9: FOREST PLOT STROOP NAMING TEST



Fonte Própria, 2021.

GRÁFICO 10 – FUNNEL PLOT STROOP NAMING TEST



Fonte: Própria, 2021.

5.4.6 METANÁLISE TESTE STROOP TEST INTERFERÊNCIA

QUADRO 10: DADOS ESTATÍSTICOS STROOP INTERFERENCE

K	g de Hedge's	95% IC	p valor	I ²
8	0.30	-0.09; 0.69	0,1148	77%

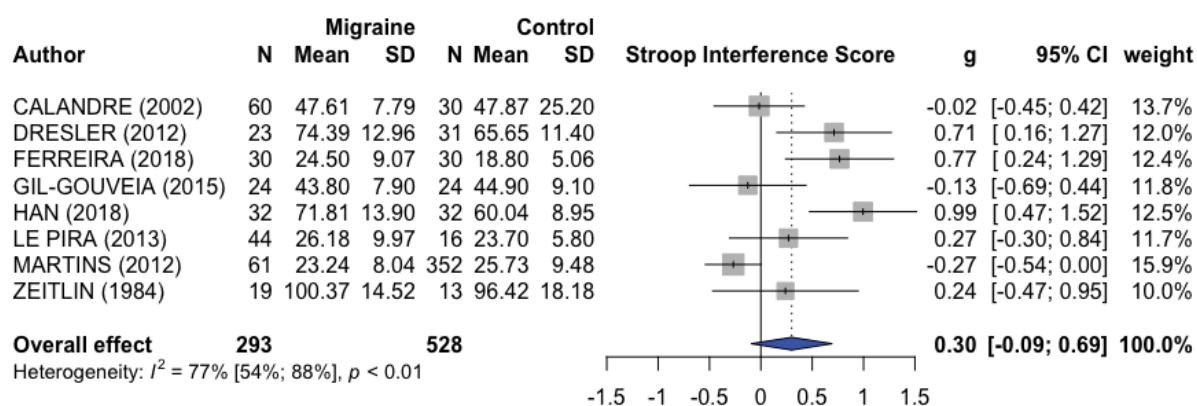
K = número de estudos incluídos; IC = Intervalo de Confiança; P = Diferença estatística; I² = Heterogeneidade; g de Hedges = Tamanho de Efeito

Fonte: Própria, 2021.

Os estudos incluídos nesta análise indicaram tamanho de efeito pequeno e, grande grau de heterogeneidade (I² = 77%). O intervalo de confiança variou entre -0,09 e 0,69, portanto o resultado médio não diferiu significativamente de zero (p =

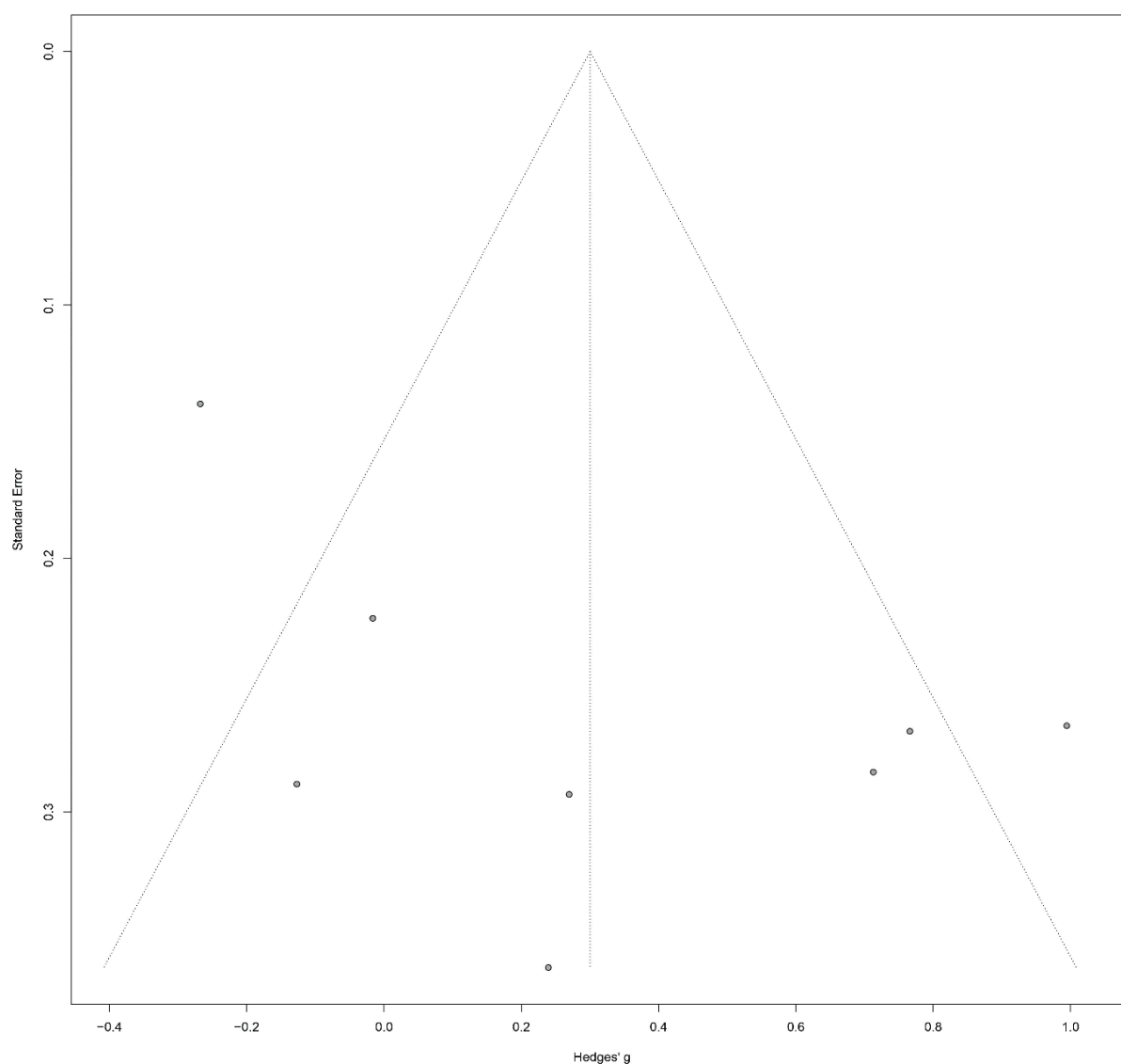
0,1148). Nesta análise não houve indicação de *ouliers* e de acordo com as distâncias de Cook, nenhum dos estudos pode ser considerado excessivamente influente. Este teste também é aplicado considerando a variável tempo, com o objetivo de que o indivíduo responda no menor tempo possível, logo, quanto maior o tempo gasto, pior é o seu resultado. O gráfico 12 indica o funnel plot desta metanálise, e, assim como os demais, não foi evidenciada qualquer assimetria neste modelo.

GRÁFICO 11: FOREST PLOT STROOP INTERFERENCE TEST



Fonte: Própria, 2021.

GRÁFICO 12: FUNNEL PLOT STROOP INTERFERENCE TEST



Fonte Própria, 2021.

5.4.7 METANÁLISE TESTE DÍGITOS SPAN – ORDEM INVERSA

QUADRO 11: DADOS ESTATÍSTICOS DÍGITOS ORDEM INVERSA

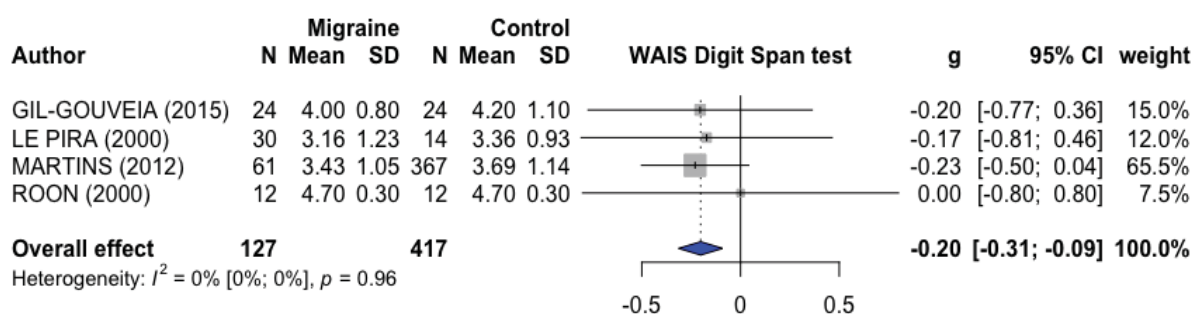
K	g de Hedge's	95% IC	p valor	I ²
4	-0.20	-0.31; -0.09	0.0105	0%

K = número de estudos incluídos; IC = Intervalo de Confiança; P = Diferença estatística; I² = Heterogeneidade; g de Hedges = Tamanho de Efeito

Fonte: Própria, 2021.

Quatro estudos foram incluídos nesta análise. O Intervalo de confiança (95%) variou de -0,31 a -0,09 portanto, o resultado médio diferiu significativamente de zero ($p = 0,0105$). De acordo com o teste Q e τ^2 , não houve quantidade significativa de heterogeneidade ($Q = 0,30$, $\tau^2 = 0,0000$, $I^2 = 0,0000\%$). Não houve presença de *outliers* e nenhum dos estudos pode ser considerado excessivamente influente. A visualização dos resultados está simplificada através do Gráfico Forest Plot abaixo. Diferente dos demais testes, o teste dos dígitos em ordem inversa não é associado ao tempo, mas sim a quantidade de dígitos (span) que o indivíduo consegue memorizar e repetir na ordem inversa, portanto os resultados sugerem que o grupo controle apresenta maior capacidade de memorização de dígitos (span) quando comparados ao grupo de migranosos.

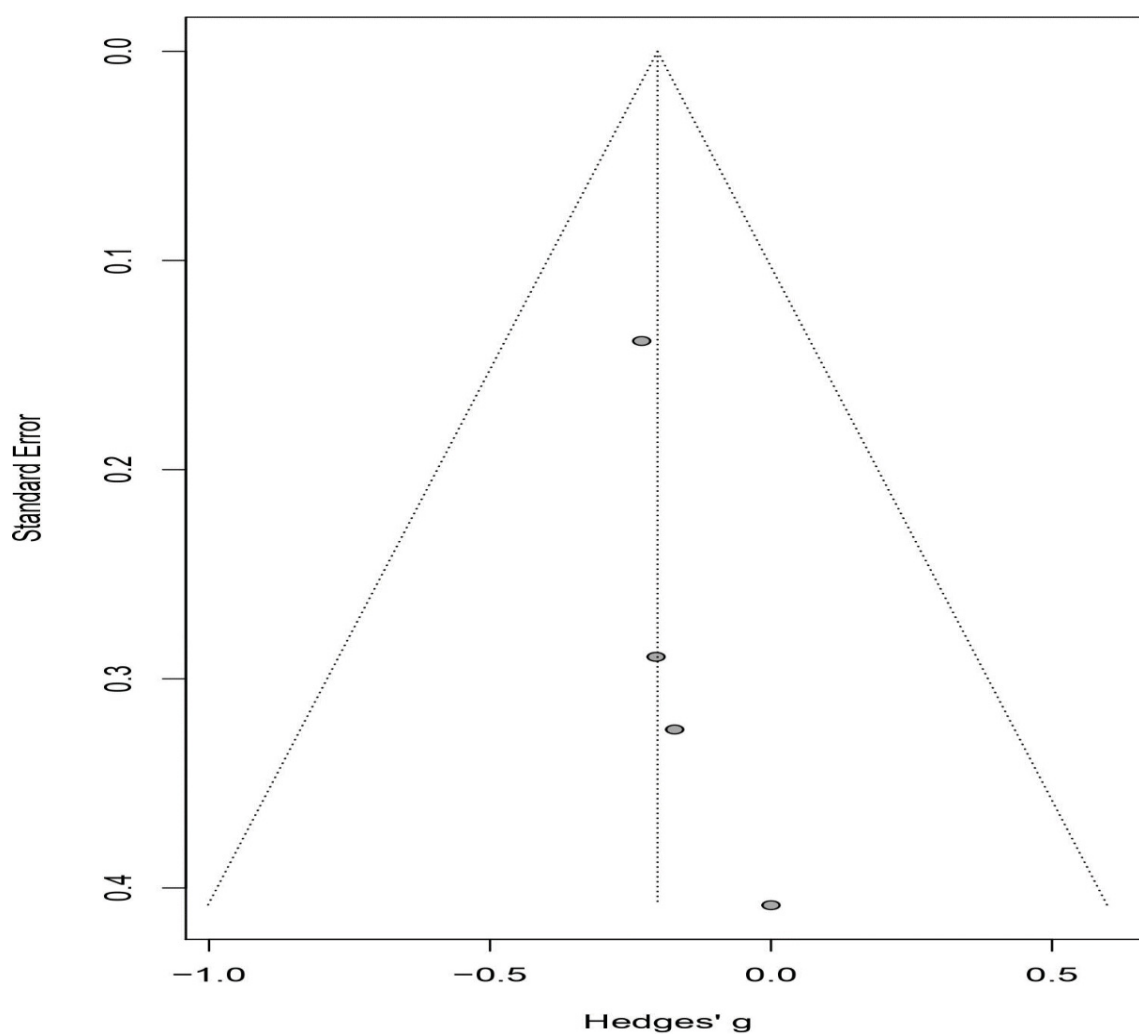
GRÁFICO 13: FOREST PLOT DÍGITOS ORDEM INVERSA



Fonte: Própria, 2021.

Nenhuma assimetria do gráfico de funil foi evidenciada conforme representado no gráfico 14.

GRÁFICO 14: FUNNEL PLOT DÍGITOS ORDEM INVERSA



Fonte: Própria, 2021.

5.4.8 METANÁLISE TESTE WISCONSIN: CATEGORIAS

O Wisconsin Test (WCST) pode ser interpretado de duas formas: categorias ou persistência de erros, assim, visando a melhor compreensão do efeito da migrânea no teste, ele também foi metanalisado separadamente.

QUADRO 12: DADOS ESTATÍSTICOS WISCONSIN CATEGORIAS

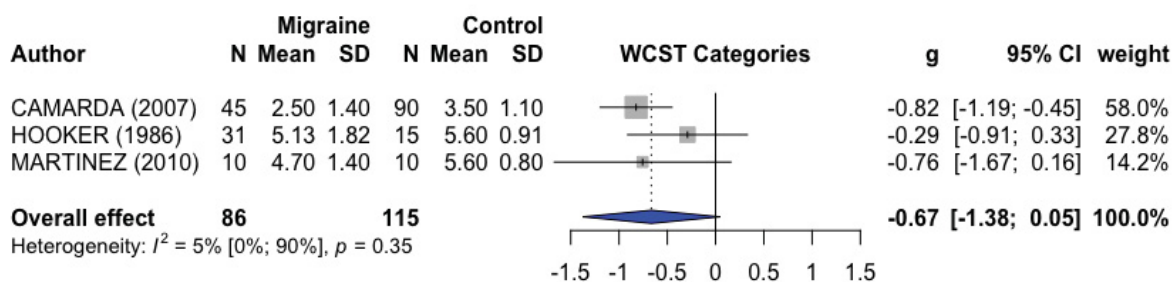
K	g de Hedge's	95% IC	p valor	I ²
3	-0.67	-1.38; 0.05	0.0565	5%

K = número de estudos incluídos; IC = Intervalo de Confiança; P = Diferença estatística; I² = Heterogeneidade; g de Hedges = Tamanho de Efeito.

Fonte: Própria, 2021.

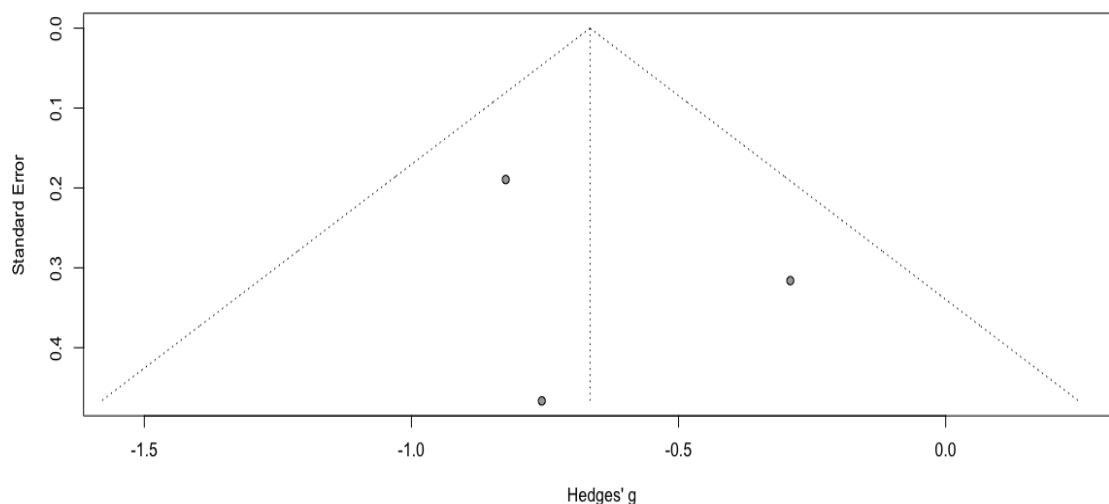
A metanálise que avaliou categorias incluiu três estudos e seus resultados indicaram tamanho de efeito grande e, grau de heterogeneidade pequeno com I² = 5%. Nesta análise não houve indicação de *ouliers* mas de acordo com as distâncias de Cook, os estudos de Camarda (2007) e Hooker (1986) podem ser considerados excessivamente influentes, entretanto devido ao baixo número de estudos, eles não foram excluídos. Nem o Egger's Test nem o teste de regressão identificaram qualquer assimetria no funnel plot.

GRÁFICO 15: FLOREST PLOT WISCONSIN CATEGORIAS



Fonte: Própria, 2021.

GRÁFICO 16: FUNNEL PLOT WISCONSING CATEGORIAS



Fonte: Própria, 2021.

5.4.9 METANÁLISE TESTE WISCONSIN – PERSISTÊNCIA DE ERRO

QUADRO 13: DADOS ESTATÍSTICOS WISCONSIN CATEGORIAS

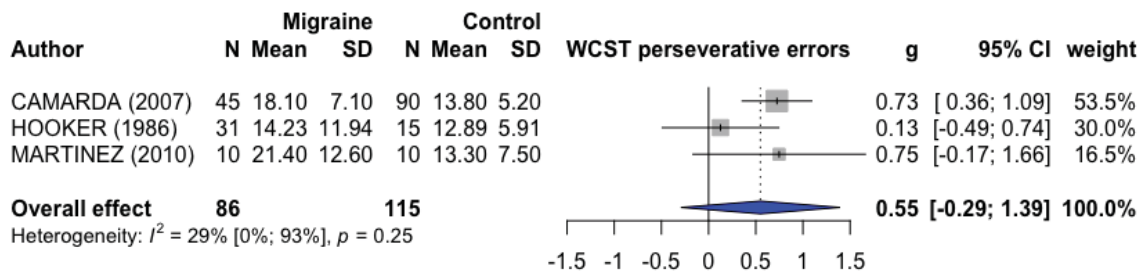
K	g de Hedge's	95% IC	p valor	I ²
3	-0.67	-1.38; 0.05	0.0565	5%

K = número de estudos incluídos; IC = Intervalo de Confiança; P = Diferença estatística; I² = Heterogeneidade; g de Hedges = Tamanho de Efeito

Fonte: Própria, 2021.

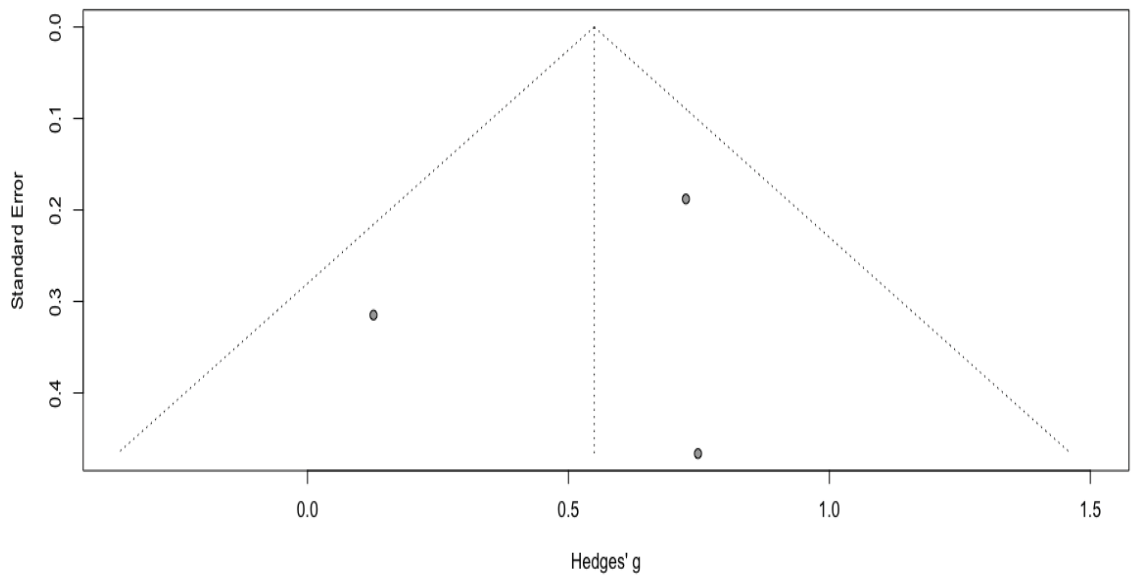
Por fim, a metanálise que avaliou persistência de erro, também incluiu três estudos e seus resultados indicaram tamanho de efeito moderado e, grau de heterogeneidade pequeno com I² = 25%; os valores de p não indicaram diferença estatística entre os grupos. Nesta análise não houve indicação de *ouliers* mas de acordo com as distâncias de Cook, os estudos de Camarda (2007) e Hooker (1986) podem ser considerados excessivamente influentes, entretanto devido ao baixo número de estudos, eles não foram excluídos. Nenhuma assimetria foi identificada no gráfico de funil.

GRÁFICO 17: FLOREST PLOT WISCONSIN PERSEVERATIVE ERRO



Fonte: Própria, 2021.

GRÁFICO 18: FUNNEL PLOT WISCONSIN PERSEVERATIVE ERRO



Fonte: Própria, 2021.

5.4.10 METANÁLISE DOS SUBGRUPOS

5.4.10.1 METANÁLISE TRAIL MAKING TEST A: MIGRÂNEA COM AURA X MIGRÂNEA SEM AURA

QUADRO 14: DADOS ESTATÍSTICOS TMT A COM AURA X SEM AURA

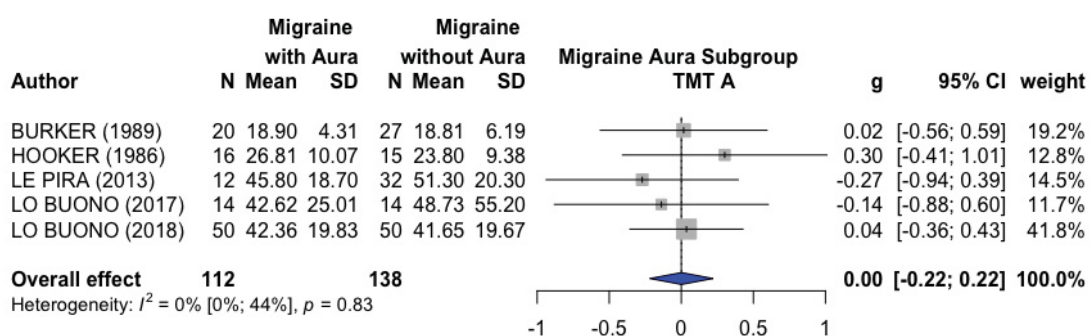
K	g de Hedge's	95% IC	p valor	I ²
5	0.00	-0.22; 0.22	0.9905	0%

K = número de estudos incluídos; IC = Intervalo de Confiança; P = Diferença estatística; I² = Heterogeneidade; g de Hedges = Tamanho de Efeito

Fonte: Própria, 2021.

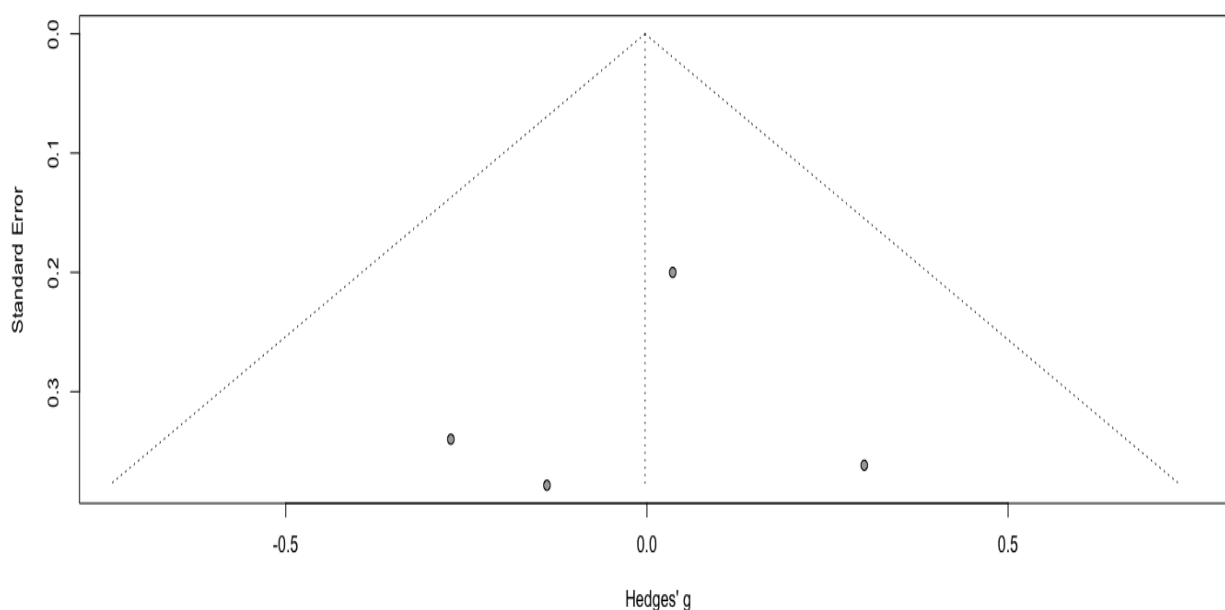
Para avaliação da metanálise do subgrupo do teste TMT A, um total de cinco estudos foram incluídos na análise. O valor de p não evidenciou significância ($p = 0,9905$); portanto os resultados não indicaram diferença estatística entre os grupos. De acordo com o teste Q e τ^2 , não houve quantidade significativa de heterogeneidade ($Q(4) = 1,50$; $p = 0,8269$; $\tau^2 = 0$; $I^2 = 0\%$). Na avaliação dos resíduos estandarizados não houve indicação de *outliers* no contexto deste modelo. De acordo com as distâncias de Cook, nenhum dos estudos pode ser considerado excessivamente influente. Não foi observada nenhuma assimetria no gráfico de funil.

GRÁFICO 19: FLOREST PLOT MIGRÂNEA COM AURA X SEM AURA



Fonte: Própria, 2021.

GRÁFICO 20: FUNNEL PLOT TMT A: MIGRÂNEA COM AURA X SEM AURA



Fonte: Própria, 2021.

5.4.10.2 METANÁLISE TRAIL MAKING TEST A: MIGRÂNEA SEM AURA X CONTROLE

QUADRO 15: DADOS ESTATÍSTICOS TMT A SEM AURA X CONTROLE

K	g de Hedge's	95% IC	p valor	I ²
7	0.09	-0.21; 0.39	0.5021	34%

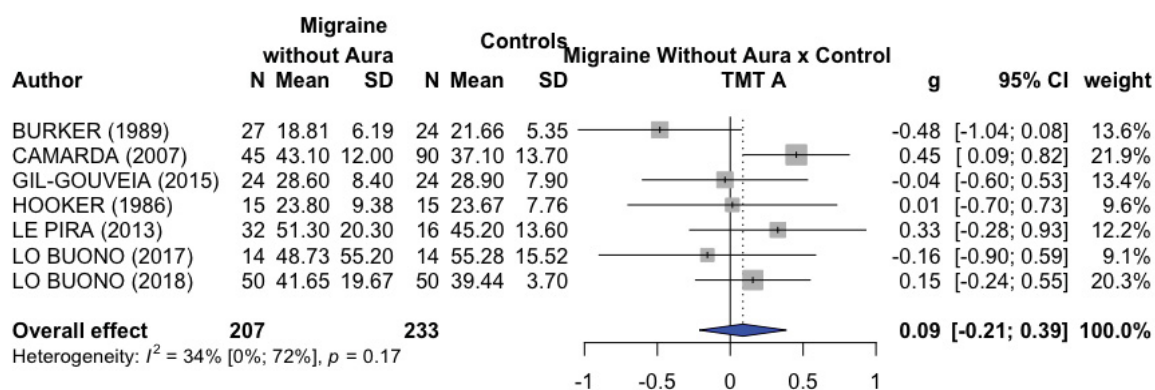
K = número de estudos incluídos; IC = Intervalo de Confiança; P = Diferença estatística; I² = Heterogeneidade; g de Hedges = Tamanho de Efeito

Fonte: Própria, 2021.

A avaliação do teste TMT A subgrupo migrânea sem aura x controle conteve um total de 7 estudos. O valor de p indicou que não houve diferença estatística entre os grupos ($p = 0,5021$) e o tamanho de efeito desta análise foi pequeno. A heterogeneidade desta análise foi moderada ($I^2 = 34\%$). A análise complementar revelou que nenhum dos estudos teve um valor maior que $\pm 2,6383$ e, portanto, não houve indicação de *outliers* no contexto deste modelo. De acordo com a análise das distâncias de Cook, os estudos de Camarda (2007) e Burker (1989) foram considerado excessivamente influente, porém mesmo com a exclusão dos estudos, não houve

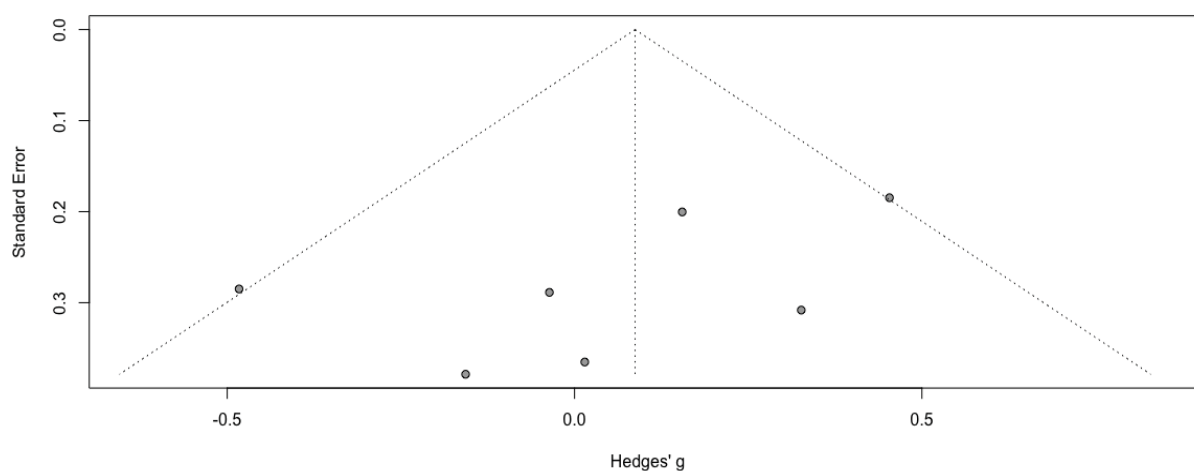
modificação da não significância estatística ($g = 0.0950$, $p = 0.2678$). O funnel plot manteve-se simétrico, ou seja, com dispersão dos estudos de forma adequada (Gráfico 22).

GRÁFICO 21: FOREST PLOT TMT A MIGRÂNEA SEM AURA X CONTROLE



Fonte: Própria, 2021.

GRÁFICO 22: FUNNEL PLOT TMT A MIGRÂNEA SEM AURA X CONTROLE



Fonte: Própria, 2021.

5.4.10.3 METANÁLISE TRAIL MAKING TEST A: MIGRÂNEA COM AURA X CONTROLE

QUADRO 16: DADOS ESTATÍSTICOS TMT A COM AURA X CONTROLE

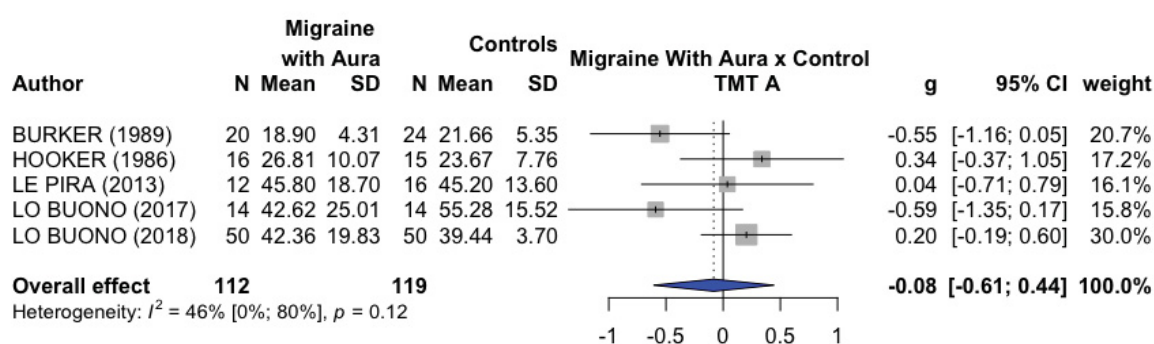
K	g de Hedge's	95% IC	p valor	I ²
5	-0.08	-0.61; 0.44	0.6855	46%

K = número de estudos incluídos; IC = Intervalo de Confiança; P = Diferença estatística; I² = Heterogeneidade; g de Hedges = Tamanho de Efeito

Fonte: Própria, 2021.

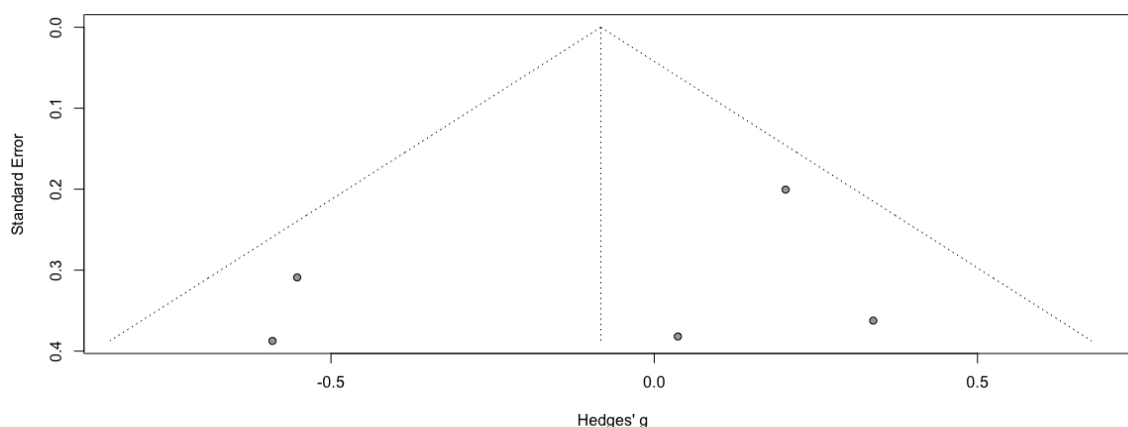
Cinco estudos foram incluídos nesta análise. De acordo com o valor de $p = 0,6855$, o resultado médio não diferiu significativamente de zero, portanto, não houve diferença estatística entre os grupos. O tamanho de efeito manteve-se pequeno ($g = -0.08$) e a análise de heterogeneidade foi classificada como moderada ($I^2 = 0,46\%$). A análise complementar não identificou nenhum estudo como possível *outlier*, entretanto o estudo de Burker (1989) foi considerado excessivamente influente, porém mesmo excluindo esse estudo os resultados mantiveram-se sem diferença entre os grupos ($g = 0.07$; $p = 0.7147$). O gráfico de funil não apresentou nenhuma assimetria (gráfico 24).

GRÁFICO 23: FLOREST PLOT TMT A: MIGRÂNEA COM AURA X CONTROLE



Fonte: Própria, 2021.

GRÁFICO 24: FUNNEL PLOT TMT A: MIGRÂNEA COM AURA X CONTROLE



Fonte: Própria, 2021.

5.4.10.4 METANÁLISE TRAIL MAKING TEST B: MIGRÂNEA COM AURA X MIGRÂNEA SEM AURA

QUADRO 17: DADOS ESTATÍSTICOS TMT B MIGRÂNEA COM AURA X SEM AURA

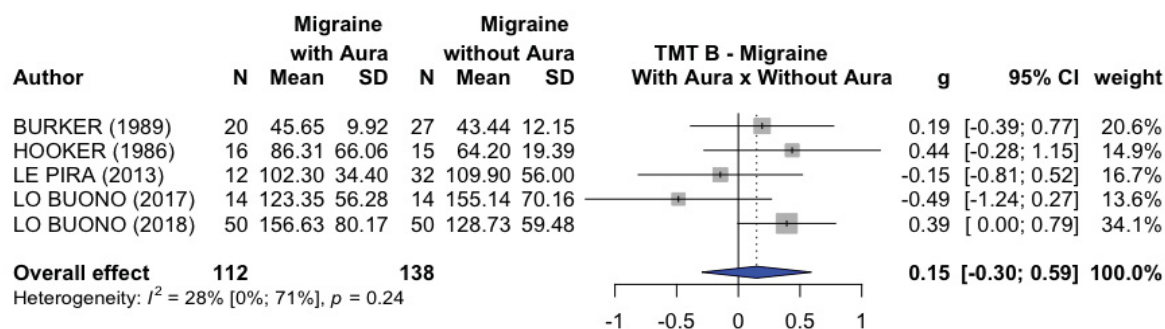
K	g de Hedge's	95% IC	p valor	I ²
5	0.15	-0.30; 0.59	0.4066	28%

K = número de estudos incluídos; IC = Intervalo de Confiança; P = Diferença estatística; I² = Heterogeneidade; g de Hedges = Tamanho de Efeito

Fonte: Própria, 2021.

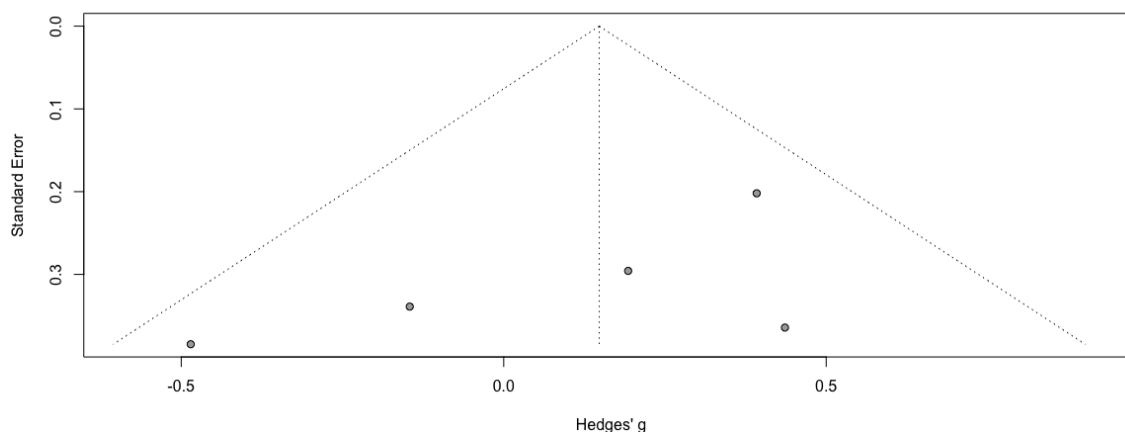
Esta análise indicou uma variância do intervalo de confiança de -0,30 a 0,59 com tamanho de efeito e heterogeneidade pequeno ($g = 0,15$; $I^2 = 28$). O valor de p não diferiu significativamente de zero ($p = 0,4066$), portanto não há evidência de diferença estatística entre os grupos, ou seja, as diferenças médias estandardizadas não indicaram diferença estatística entre o grupo de migração com aura e sem aura. Não houve indicação de *outliers* no contexto deste modelo. Entretanto, os estudos de Lo Buono (2017;2018) foram considerados casos influentes, porém mesmo excluindo-os da análise os valores não indicaram diferença entre os grupos ($g = 0.1526$; $p = 0.4384$). Não houve evidências de qualquer assimetria no gráfico de funil (gráfico 26).

GRÁFICO 25: FLOREST PLOT TMT B MIGRÂNEA COM AURA X SEM AURA



Fonte: Própria, 2021.

GRÁFICO 26: FUNNEL PLOT TMT B MIGRÂNEA COM AURA X SEM AURA



Fonte Própria, 2021.

5.4.10.5 METANÁLISE TRAIL MAKING TEST B: MIGRÂNEA SEM AURA X CONTROLE

QUADRO 18: DADOS ESTATÍSTICOS TMT B MIGRÂNEA SEM AURA X CONTROLE

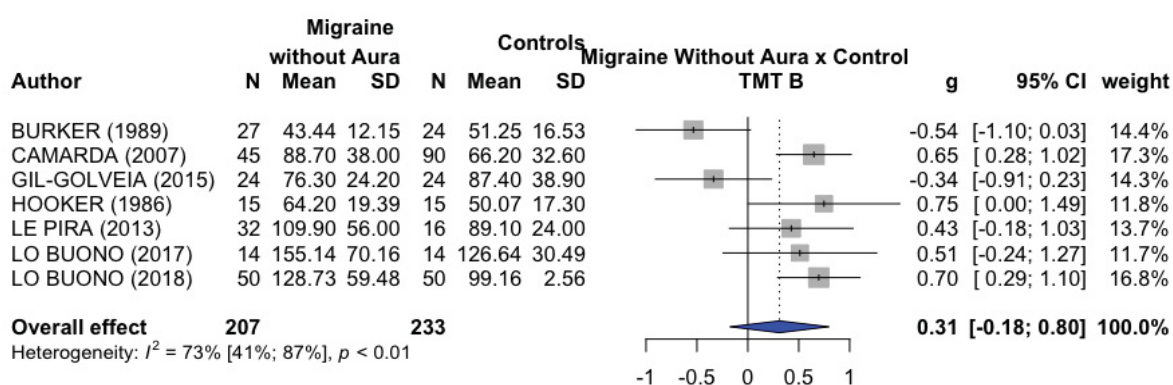
K	g de Hedge's	95% IC	p valor	I ²
7	0.31	-0.18; 0.80	0.1693	73%

K = número de estudos incluídos; IC = Intervalo de Confiança; P = Diferença estatística; I² = Heterogeneidade; g de Hedges = Tamanho de Efeito

Fonte: Própria, 2021.

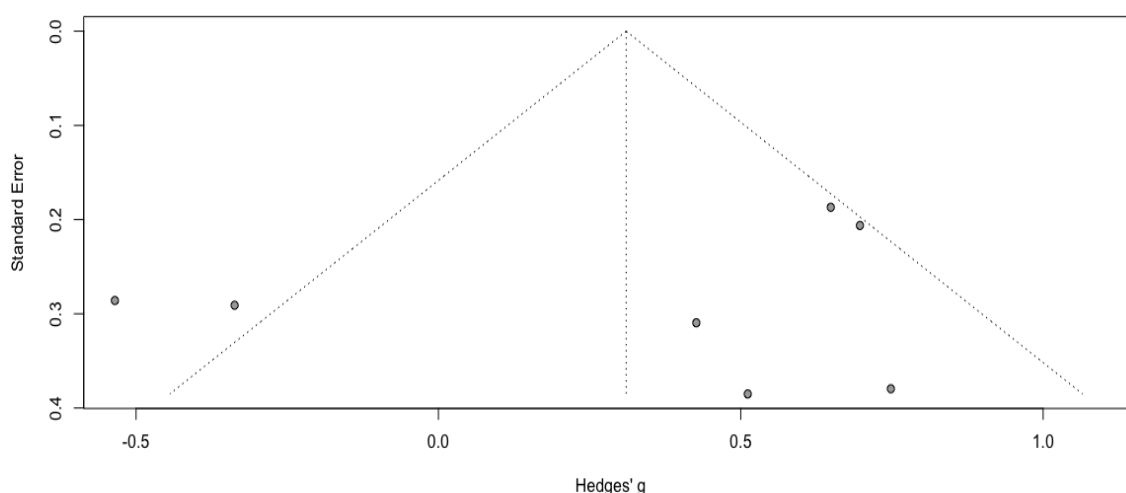
Um total de sete estudos fizeram parte desta análise. O intervalo de confiança variou de -0.18 a 0,80), o resultado médio não diferiu significativamente de zero ($p = 0,1693$). O tamanho de efeito desta análise ficou classificado como pequeno ($g = 0,31$), e heterogeneidade moderada ($I^2 = 73\%$). Não foram observados *outliers* no contexto deste modelo. O estudo de Barker (1989) foi considerado um caso influente, porém foi mantido na análise. Nenhuma assimetria no gráfico de funil foi identificada (gráfico 28).

GRÁFICO 27: FOREST PLOT TMT B MIGRÂNEA SEM AURA X CONTROLE



Fonte: Própria, 2021.

GRÁFICO 28: FUNNEL PLOT TMT B MIGRÂNEA SEM AURA X CONTROLE



Fonte Própria

5.4.10.6 METANÁLISE TRAIL MAKING TEST B: MIGRÂNEA COM AURA X CONTROLE

QUADRO 19: DADOS ESTATÍSTICOS TMT B MIGRÂNEA COM AURA X CONTROLE

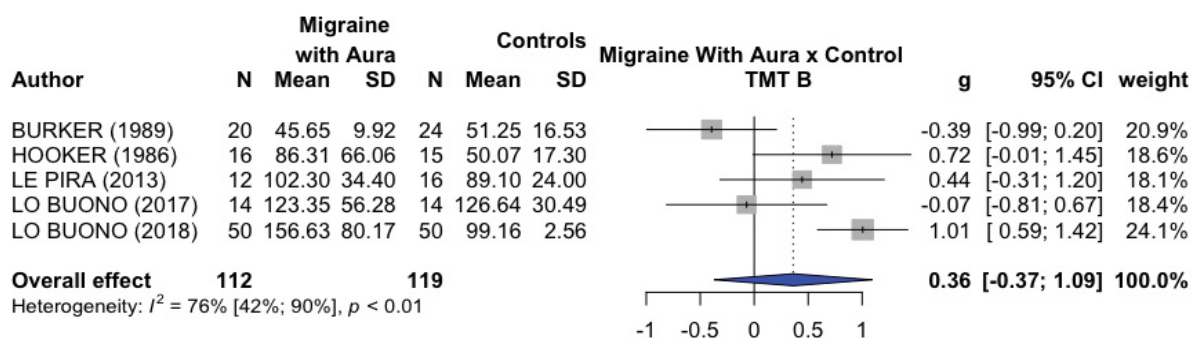
K	g de Hedge's	95% IC	p valor	I ²
5	0.36	-0.37; 1.09	0,2433	76%

K = número de estudos incluídos; IC = Intervalo de Confiança; P = Diferença estatística; I² = Heterogeneidade; g de Hedges = Tamanho de Efeito

Fonte: Própria

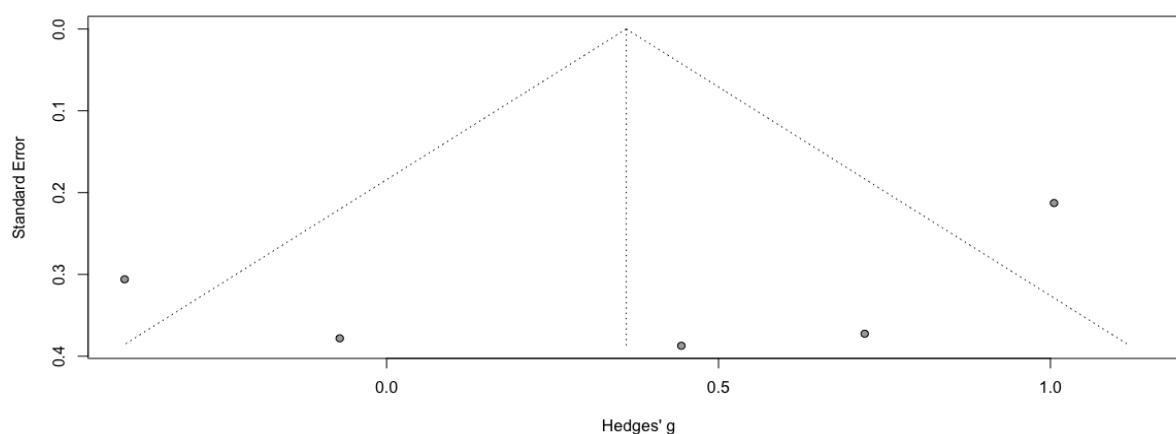
Cinco estudos fizeram parte desta análise. O intervalo de confiança variou de -0,37 a 1,09 e o valor de p não indicou diferença estatística entre os grupos ($p = 0,2433$). O tamanho de efeito indicou moderada diferença entre os grupos em termos de desvio padrão e o teste Q para heterogeneidade indicou heterogeneidade alta ($I^2 = 76\%$). A análise complementar não identificou a presença de *outliers*, entretanto, os estudos de Lo Buono (2018) e Burker (1989) foram considerados casos influentes, porém mesmo excluindo-os, os resultados não indicaram significância estatística ($g = 0.3666$; $p = 0.2568$). Nem o Egger's Test, nem a análise secundária identificou assimetria do gráfico Funnel Plot (gráfico 30).

GRÁFICO 29: FOREST PLOT TMT B MIGRÂNEA OM AURA X CONTROLE



Fonte: Própria, 2021

GRÁFICO 30: FUNNEL PLOT TMT B MIGRÂNE COM AURA X CONTROLE



Fonte: Própria

5.4.10.7 METANÁLISE FLUÊNCIA VERBAL: MIGRÂNEA COM AURA COMPARADO A MIGRÂNEA SEM AURA

QUADRO 20: DADOS ESTATÍSTICOS FLUÊNCIA VERBAL MIGRÂNEA COM AURA X SEM AURA

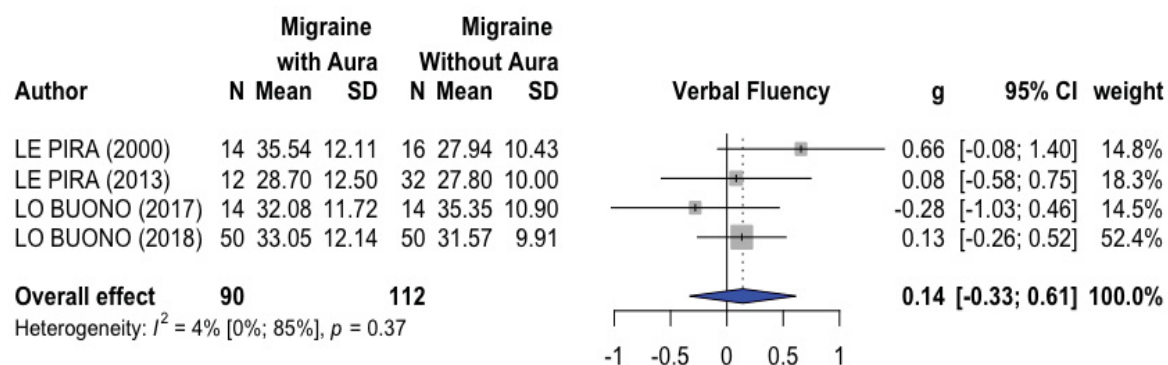
K	g de Hedge's	95% IC	p valor	I ²
4	0.14	-0.33; 0.61	0,4120	4%

K = número de estudos incluídos; IC = Intervalo de Confiança; P = Diferença estatística; I² = Heterogeneidade; g de Hedges = Tamanho de Efeito

Fonte: Própria, 2021.

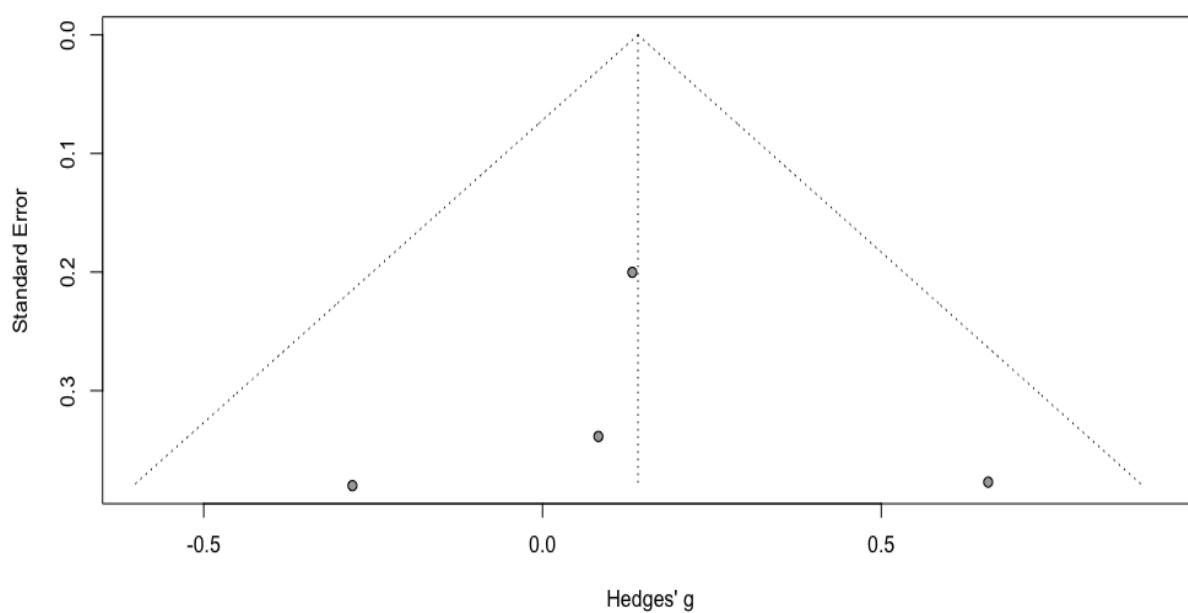
Quatro estudos foram incluídos na análise. O resultado médio não diferiu significativamente de zero ($p = 0,4120$), não indicando assim diferença estatística significativa entre os grupos. De acordo com o Teste Q, também não houve quantidade significativa de heterogeneidade nos resultados verdadeiros ($Q = 3,14$, $p = 0,3707$, $\tau^2 = <0,0001$, $I^2 = 4\%$). Não foram observados *outliers* no contexto deste modelo e nenhum dos estudos pode ser considerado excessivamente influente. Nem a correlação de classificação nem o teste de regressão indicaram qualquer assimetria do gráfico de funil ($p = 0,3707$), conforme Gráfico 32.

GRÁFICO 31: FLOREST PLOT FLUÊNCIA VERBAL MIGRÂNEA COM AURA X MIGRÂNEA SEM AURA



Fonte: Própria, 2021.

GRÁFICO 32: FUNNEL PLOT FLUÊNCIA VERBAL MIGRÂNEA COM AURA X MIGRÂNEA SEM AURA



Fonte: Própria, 2021.

5.4.10.8 METANÁLISE FLUÊNCIA VERBAL: MIGRÂNEA SEM AURA COMPARADO A GRUPO CONTROLE

QUADRO 21: FLUÊNCIA VERBAL MIGRÂNEA SEM AURA X CONTROLE

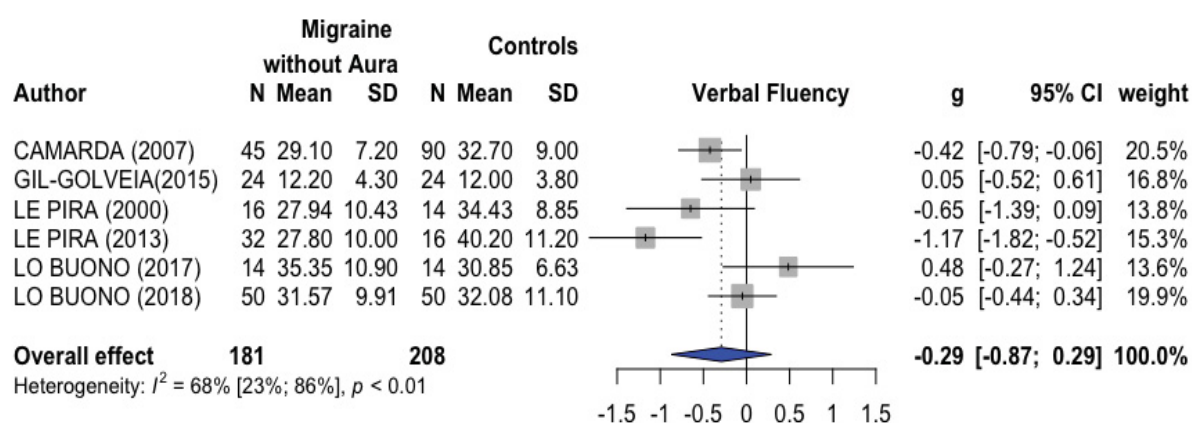
K	g de Hedge's	95% IC	p valor	I ²
6	-0.29	-0.87; 0.29	0,2512	68%

K = número de estudos incluídos; IC = Intervalo de Confiança; P = Diferença estatística; I² = Heterogeneidade; g de Hedges = Tamanho de Efeito

Fonte: Própria, 2021.

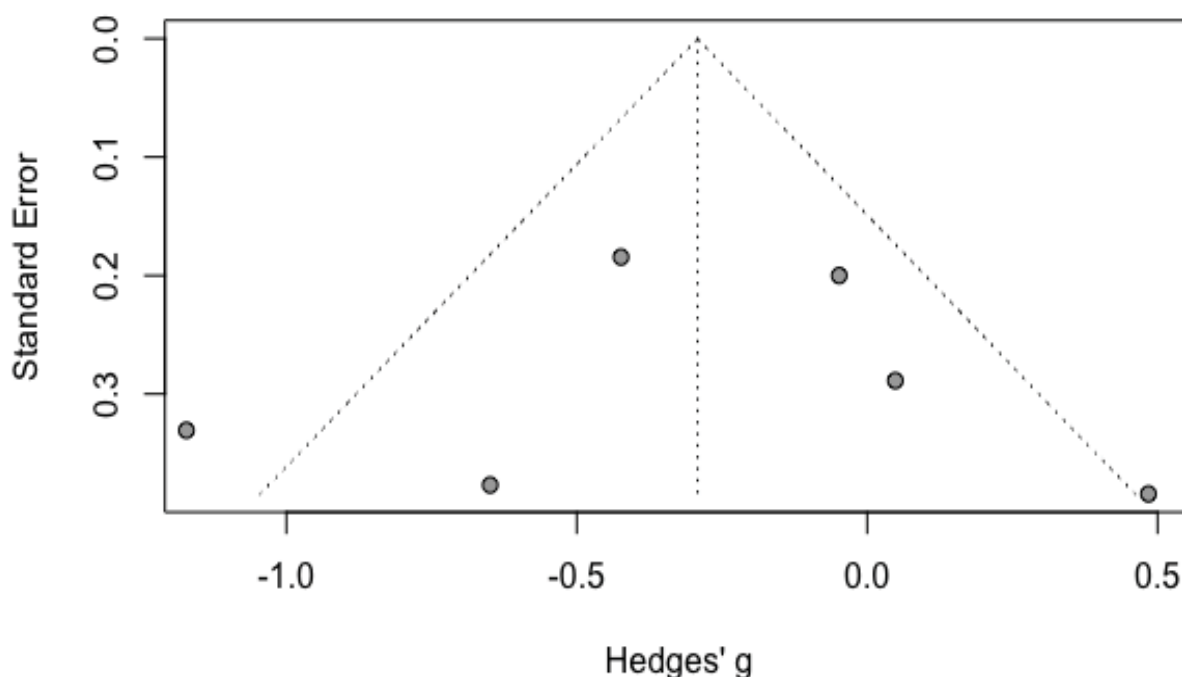
Ao todo seis estudos foram incluídos na análise. A diferença das médias estandardizadas não indicou diferença estatística quando comparada migrânea sem aura versus controle, ou seja, o resultado médio não diferiu significativamente de zero ($p = 0,2512$). A análise dos estudos indicou heterogeneidade grande ($I^2 = 68\%$; $\tau^2 = 0,1909$ e teste $Q = 15,44$). Não houve indicação de *outliers* no contexto deste modelo e nenhum dos estudos foi considerado excessivamente influente. A análise de subgrupo que comparou fluência verbal de migrânea com aura versus migrânea sem aura pode ser melhor compreendida através do gráfico Forest Plot (gráfico 33). Não houve evidências de qualquer assimetria do gráfico de funil (gráfico 34).

GRÁFICO 33: FLOREST PLOT FLUÊNCIA VERBAL MIGRANEA SEM AURA X CONTROLE



Fonte: Própria, 2021.

GRÁFICO 34 FUNNEL PLOT FLUÊNCIA VERBAL MIGRÂNEA SEM AURA X CONTROLE



Fonte: Própria, 2021

5.4.10.9 METANÁLISE FLUÊNCIA VERBAL: MIGRÂNEA COM AURA COMPARADO A GRUPO CONTROLE

QUADRO 22: DADOS ESTATÍSTICOS FLUÊNCIA VERBAL MIGRÂNEA COM AURA X CONTROLE

K	g de Hedge's	95% IC	p valor	I ²
4	-0.11	-0.87; 0.66	0.6896	48%

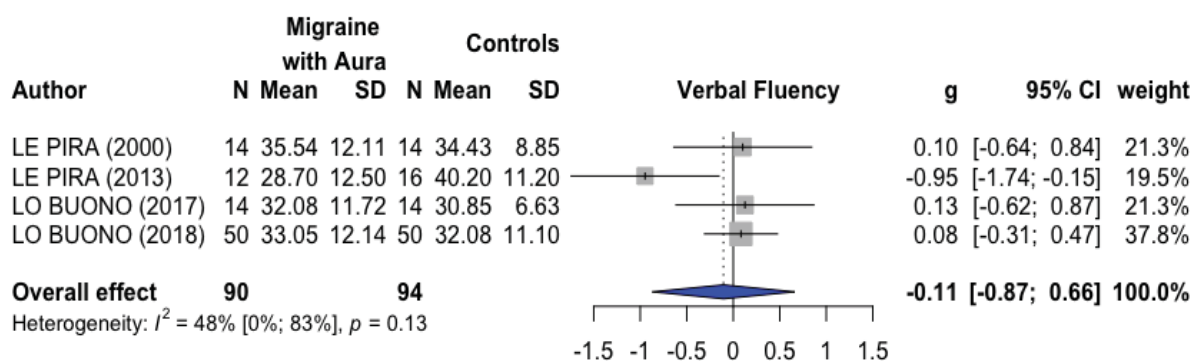
K = número de estudos incluídos; IC = Intervalo de Confiança; P = Diferença estatística; I² = Heterogeneidade; g de Hedges = Tamanho de Efeito

Fonte: Própria, 2021.

Quatro estudos foram incluídos na análise. O intervalo de confiança variou entre -0,87 a 0,66 e o valor de p não diferiu significativamente de zero ($p = 0,6896$), ou seja, não houve diferença estatística entre as médias standardizadas. O tamanho de efeito desta metanálise foi pequeno ($g = -0,11$) e o Teste Q e Tau² indicaram heterogeneidade moderada ($I^2 = 48\%$). Não houve indicação de *outliers* no contexto deste modelo, entretanto o estudo de Le Pira (2013) pode ser considerado influente. Nesse modelo, a exclusão desse estudo resulta em uma metanálise com significância

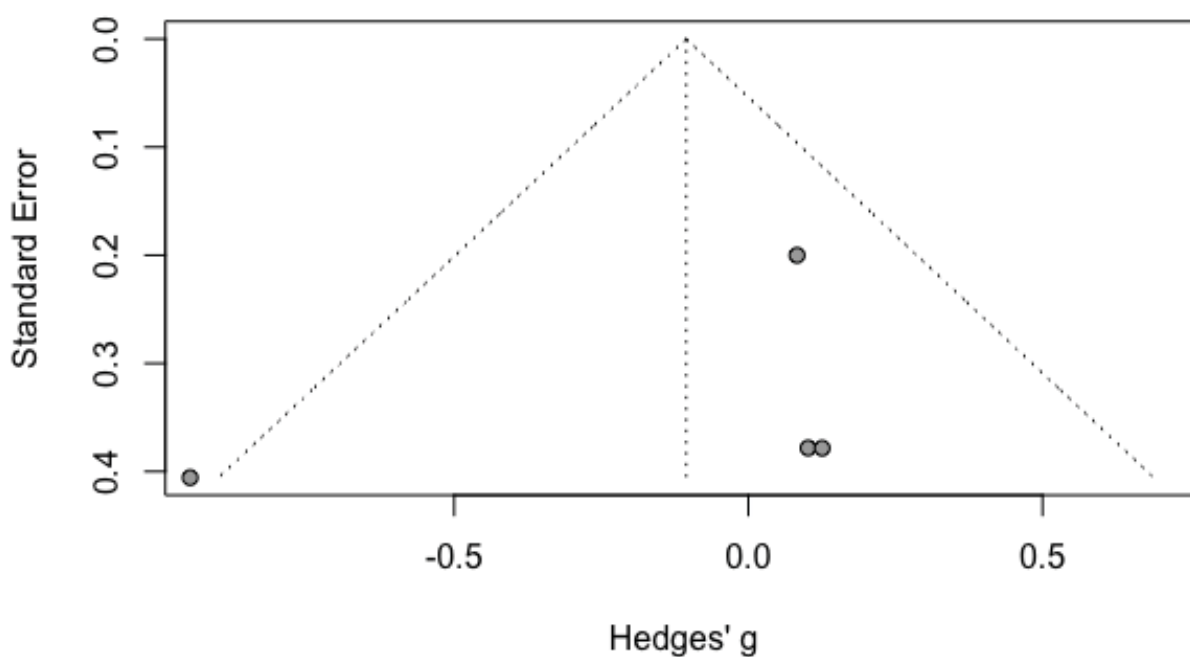
estatística ($g = 0.0938$, $p = 0.0149$). Porém, mesmo com essa significância, o estudo foi mantido na análise. Nem a correlação de classificação, nem o teste de regressão indicou qualquer assimetria de gráfico de funil (gráfico 36).

GRÁFICO 35: FLOREST PLOT FLUÊNCIA VERBAL MIGRANEA COM AURA X CONTROLE



Fonte: Própria, 2021.

GRÁFICO 36: FUNNEL PLOT FLUÊNCIA VERBAL MIGRANEA COM AURA X CONTROLE

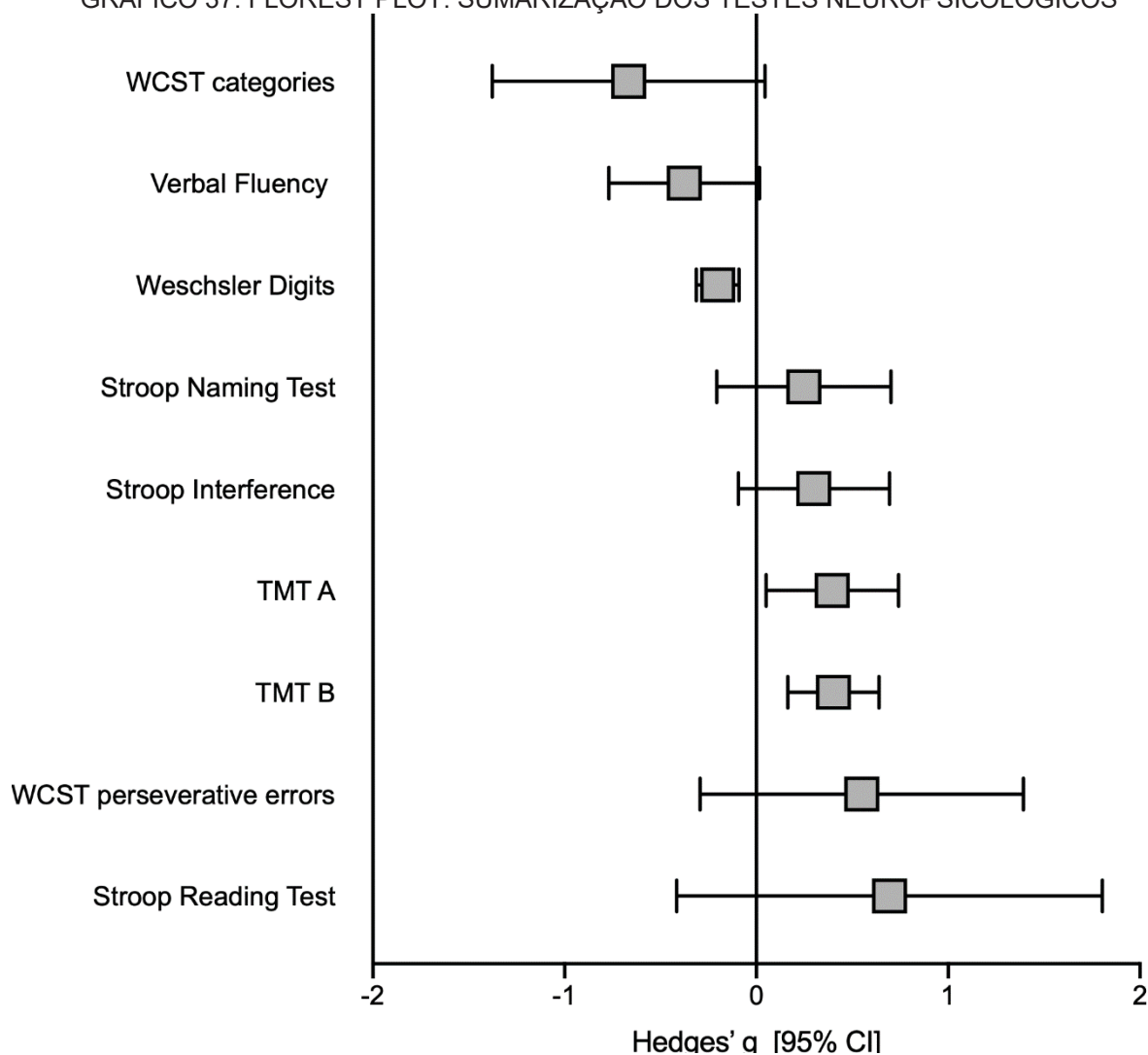


Fonte: Própria, 2021.

5.4.11 METANÁLISE GERAL

Realizando o agrupamento dos desfechos primários, foi possível verificar o efeito sumarizado do grupo intervenção (migrânea) e grupo controle combinados referentes aos resultados dos testes neuropsicológicos aplicados. Lembrando que os testes Trail Making A/B e Stroop consideram que, quanto maior o tempo de execução pior foi o resultado, o Florest Plot (gráfico 37) demonstra piores resultados do grupo intervenção nos testes: Dígitos Ordem Inversa e Trail Making Test A/B, quando comparados a controles saudáveis.

GRÁFICO 37: FLOREST PLOT: SUMARIZAÇÃO DOS TESTES NEUROPSICOLÓGICOS



Fonte: Própria, 2021.

6 DISCUSSÃO:

As revisões sistemáticas apresentam vantagens indiscutíveis, desta maneira, o presente trabalho buscou preconizar o desenvolvimento de dados científicos que possam ser reproduzidos, seguindo rigorosamente o desenho metodológico das recomendações PRISMA, promovendo assim o aumento da precisão dos resultados e diminuindo possíveis riscos de viés de publicação.

Assim, a Revisão Sistemática realizada apresentou, considerando os critérios de elegibilidade e de qualidade metodológica aplicada, vinte e cinco estudos relevantes no que compete a avaliação de funções executivas de indivíduos com migrânea através de avaliação neuropsicológica padronizada comparados a controle saudável, destes, dezenove foram incluídos na análise metanalítica. Cinco estudos (LEIJDEKKERS et al, 1990; MONGINI et al, 2005; SCHMITZ et al, 2008; KOPPEN, et al, 2011 e FOGANG, et al 2013) não foram incluídos por não utilizarem nenhum dos testes possíveis de metanalisar, de acordo com o que foi pré-definido nos critérios de elegibilidade e um estudo (GÓMEZ-BELDARRAIN et al, 2011) não foi incluso pois não descrevia médias e desvio padrão, foi tentado contato com o autor, entretanto não obtivemos retorno.

A metanálise foi realizada por teste neuropsicológico, totalizando nove metanálises comparando intervenção (migrânea) com grupo controle; considerando 1661 participantes, sendo 746 participantes com diagnóstico de migrânea e 872 participantes do grupo controle. Além disso, foram conduzidas nove metanálises que comparam os dados de subgrupo, sendo: três comparando migrânea com aura versus migrânea sem aura; três metanálises comparando migrânea com aura versus controle e três comparando migrânea sem aura versus controle. Os trabalhos recuperados nos bancos de dados predefinidos possibilitaram que as metanálises fossem feitas com uma amostra envolvendo participantes dos anos de 1986 a 2018.

Observou-se por intermédio dos dados metanalíticos apresentados que a migrânea está associada a piores desempenhos nos testes neuropsicológicos: Trail Making A e B e Dígitos Ordem Inversa que avaliam atenção, flexibilidade cognitiva e memória operacional respectivamente.

O teste Trail Making Test é dividido em duas partes, a parte A requer que o avaliando conecte uma série de círculos numerados da ordem crescente,

demandando assim habilidade de varredura visual, reconhecimento e sequenciamento numérico e velocidade motora. A parte B requer que o sujeito conecte uma série de círculos numerados e letras, realizando uma alternância entre as duas sequencias; evocando assim habilidades de flexibilidade cognitiva (LEZAK, 1995). Quando comparamos os objetivos do teste TMT A e B com os demais testes avaliados, há uma correlação com a proposta de avaliação do TMT e os testes Stroop e Wisconsin, que também avaliam flexibilidade mental (MITRUSHINA et al., 1999), porém nosso estudo não mostrou diferença entre indivíduos com migrânea e controles nestes testes. Uma das hipóteses levantadas é que o Trail Making Test exige, além das funções executivas, habilidades motoras, habilidade essa não medida no Stroop Test (LESAK, 1995). Essa hipótese vai de encontro com a definição do próprio teste descrita por Giovagnoli, et al (1996) como um teste que explora o rastreamento visual-conceitual e visual-motor, então, comparando com os demais testes, esse seria o único a de fato exigir além de subfunções da FE (como atenção, controle inibitório e flexibilidade cognitiva), também uma velocidade de rastreamento visual e de motricidade. Além disso, o baixo número de estudos inclusos nos cálculos metanalíticos dos testes Stroop e Wisconsin podem ser uma variável importante para os resultados.

Apesar de não ser o foco deste estudo, esses resultados também são compatíveis com o encontrado em uma revisão sistemática (ARAUJO, et al 2012) que avaliou cognição e migrânea e identificou déficits de velocidade de processamento em pacientes com migrânea quando comparados a controles saudáveis, mensurada através de outros testes que exijam velocidade motora (assim como o TMT).

O teste Dígitos Ordem Inversa faz parte dos subtestes da escala Wechsler, cujo objetivo principal é avaliação da memória operacional. Sua aplicação é feita com o avaliador dizendo uma sequência numérica e o examinando deve repetir literalmente na ordem contrária a apresentada pelo examinador (de trás para frente); cada item contém duas tentativas e cada tentativa mantém o mesmo número de dígitos, porém com números diferentes. O número máximo de dígitos apresentado na ordem inversa é 8. O teste é interrompido caso o avaliando erre as duas sequências de spans seguidas (WECHSLER, 1997).

Verificou-se através dessa metanálise que o grupo de migranosos indica uma capacidade menor de memorização de dígitos na ordem inversa, denotando assim

maior prejuízo de memória operacional. Na prática, o cálculo metanalítico sugere que indivíduos com migrânea apresentam maior dificuldade na aquisição de novos conhecimentos em domínios como linguagem, planejamento e resolução de problemas (BADDELEY, 1986); situações comuns do dia a dia onde se aciona a memória operacional incluem lembrar de um número de telefone ou endereço em tempo hábil suficiente para que complete uma ligação, ou escreva as informações do remetente em uma carta, assim como realizar cálculos complexos, onde se exija um armazenamento de informações (GATHERCOLE, 1999) parecem exigir maior esforço dos indivíduos com migrânea.

Ao contrário da nossa previsão de que os migranosos teriam piores resultados em todas as testagens e todos os subdomínios das funções executivas, os achados metanalíticos não indicaram diferenças significativas em tamanhos de efeitos nos testes fluência verbal, Stroop Test e Wisconsin, relacionado a fluência verbal, controle inibitório e manutenção de respostas (DIAS et al.; 1997; GIOVAGNOLI et al., 1996 e TOMBAUGH et al., 1999).

Em relação a comparação de subgrupo não houve diferença estatística quando comparados os desempenhos dos portadores de migrânea com aura x migrânea sem aura.

Foi hipotetizado que maiores déficits de disfunção executiva estariam relacionados ao tempo de início da condição, duração e frequência das crises, entretanto não houveram dados suficientes nos estudos mapeados para serem metanalisados e realizar essa comparação de subgrupo. Outro aspecto levantado inicialmente é de que pudesse haver diferenças nos resultados entre o grupo de migrânea com aura comparados a migrânea sem aura, entretanto, as análises realizadas não evidenciaram quando realizada essa comparação. Recentemente foi realizada uma metanálise (VALESSI, 2020) que buscou avaliar a eficácia do teste TMT na avaliação de déficits cognitivos em sujeitos com migrânea com e sem aura. A metanálise em questão avaliou 14 estudos para o TMT A e 15 para o TMT B e também identificou que de fato migranosos denotam piores resultados em TMT A e B quando comparados a controle saudáveis, entretanto, assim como nos nossos resultados, os achados de Valessi (2020) também não evidenciaram diferença dos resultados quando analisados migrânea com aura *versus* migrânea sem aura.

Este estudo buscou seguir rigorosamente a metodologia de um estudo de revisão sistemática e metanálise, apesar disso algumas limitações se mostraram presentes ao longo do desenvolvimento desta pesquisa. A falta de consenso em relação a definição do termo “Funções Executivas” comprova a complexidade desta função e a necessidade que se faz de estudar mais sobre esse tema, ao mesmo tempo em que possibilita uma ampla variedade de formas de avaliação, neste sentido, nem todos os estudos mapeados foram elegíveis para etapa de metanálise por utilizarem instrumentos que não foram encontrados em outros estudos.

Alguns vieses de publicação também interferiram nos resultados dos achados nesta pesquisa, como falta de dados nos artigos triados e dificuldade em obter estas informações com os autores. Uma limitação deste estudo também pode estar associada a dificuldade de comparar testes que sejam de fato comparáveis, ou seja, comparar além da subfunção avaliada a forma de aplicação (se visual, auditiva ou motora) como vimos, o TMT A e B foi o único teste aplicado que demandou além das funções executivas habilidades psicomotoras, o que parece estar relacionado aos resultados, entretanto mais estudos são necessários para confirmar essa hipótese.

CONCLUSÃO:

O presente trabalho testou a hipótese de que pacientes com migrânea denotavam déficits de funções executivas. Usando uma abordagem metanalítica foi evidenciado que indivíduos com migrânea denotam diferença significativa em relação aos resultados dos testes Trail Making Test e Dígitos Span Ordem Inversa; assim, respondendo ao objetivo primário deste trabalho, a migrânea parece estar associada a piores resultados na avaliação de funções executivas quando comparados ao grupo controle saudável.

Quanto aos objetivos secundários deste trabalho, a metanálise das subfunções executivas, evidenciou que a atenção, flexibilidade mental e memória operacional são aquelas comprometidas, não havendo indícios de déficits nas demais subfunções, em se considerando os demais testes aplicados. Já com relação à metanálise dos subgrupo de migrânea, os resultados não indicaram diferenças entre migrânea com aura x migrânea sem aura.

Na prática, estes resultados sugerem que os migranosos denotam maior dificuldade em resolver problemas, concentrar-se e manter sua atenção sustentada

ou ainda em relação a memorizar informações curtas (como lembrar-se de um número de telefone para poder discá-lo, ou lembrar-se do que acabou de ver escrito em um quadro e copiar a informação em um caderno), dados que vão de encontro com outras pesquisas realizadas sobre o impacto da migrânea na funcionalidade e qualidade de vida dos seus portadores, incluindo um menor desempenho acadêmico, por exemplo, quando comparados a controles saudáveis (TAYEL, 2008).

REFERÊNCIAS

- ADES AE, LU G, HIGGINS JP. **The interpretation of random-effects meta-analysis in decision models.** Med Decis Making. 2005 Nov-Dec;25(6):646-54. doi: 10.1177/0272989X05282643. PMID: 16282215.
- ALBUQUERQUE, A.V; ALBUQUERQUE, L.H.M; FILHO, P.F.M. **Ansiedade e Depressão em Pacientes Migranosos.** Rev Neurocienc, v.21, n.1. Rio de Janeiro, 2013.
- ALVAREZ, J.A.; EMORY, E. **Executive Function and the Frontal Lobes: A Meta-Analytic Review.** Neuropsychology Review.V16. Nº1., 2006. DOI: 10.1007/s11065-006-9002-x.
- ARAUJO, C.M. *et al.* **Cognitive impairment in migraine. A systematic review.** Dement Neuropsychol, 2012; 6(2): 74-79.
- BADDELEY, A. **Working Memory.** Oxford: Oxford University Press; 1986.
- BADDELEY, A. **The episodic buffer: a new component of working memory?** Trends in Cognitive Sciences – Vol. 4, No. 11, November 2000.
- BARKLEY, R. The executive functions and self-regulation: an evolutionary neuropsychological perspective. **Neuropsychology**, 11 (1), 1 – 29, 2001.
- BEZERRA, C.A; PÔÇAS, E. **Triptanos: Melhor opção para o tratamento específico da enxaqueca.** Rev. Saúde.com-Ciência, n2. 2013.
- BLAU, J.N. **Migraine with aura and migraine without aura are not different entities.** Cephalalgia 15:186–90, 1995.
- BLUMENFELD, A.M.; *et al.* **Disability, HRQoL and resource use among chronic and episodic migraineurs: Results from the International Burden of Migraine Study (IBMS).** Cephalalgia. 31(3):301-15. 2011. doi: 10.1177/0333102410381145. Epub 2010 Sep 2. PMID: 20813784.
- BÖHNING, D. *et al.* **Some general points in estimating heterogeneity variance with the Dersimonian-Laird estimator.** Bioeststatistics 3: 445-457, 2002.
- BORENSTEIN, M. **Common Mistakes in Meta-Analysis and How Avoid Them.** Biostat, 2019. Pg 85 – 93.
- BORENTEINS, M. L. V.; HEDGES J.P.T.; HIGGINS J.P.T.; ROTHSTEIN, H.R. **Introduction to Meta-Analysis.**, H. R. © 2009 John Wiley & Sons, Ltd. ISBN: 978-0-470-05724-7.

BURKER E.; HANNAY H.J.; HALSEY J.H.; **Neuropsychological functioning and personality characteristics of migrainous and nonmigrainous female college students.** *Neuropsychology*. 1989;3:61–73

CALANDRE E.P., BEMBIBRE J., ARNEDO M.L., BECERRA D., **Cognitive disturbances and regional cerebral blood flow abnormalities in migraine patients: their relationship with the clinical manifestations of the illness.** *Cephalalgia*; 22:291–302, 2002.

CAMARDA, C. *et al.*. **Interictal executive dysfunction in patients with migraine without aura: relationship with the duration and intensity of attacks.** *Cephalalgia*, 27 (10), 1094–1100; 2007. doi: 10.1111 / j.1468-2982.2007.01394. x.

CARVALHO, D.S.; KOWACS, P.A. **Avaliação da intensidade da Dor.** *Migrêneas cefaleias*, v.9, n.4: 164-168; 2006.

CHAN, R., SHUM, D., TOULOPOULOU, T., & CHEN, E. (2008). **Assessment of executive functions: Review of instruments and identification of critical issues.** *Archives of Clinical Neuropsychology*, 23(2), 201–216. doi:10.1016/j.acn.2007.08.010.

CUIJPERS, P.D.P. **Meta-analyses in mental health research. A practical guide.** Vrije Universiteit Amsterdam. ISBN 978-90-825305-0-6.

COSTA-SILVA, M.A., TEIXEIRA, A.L. **Neuropsicologia das cefaleias, Migrêneas Cefaleias.** 11(2), 114-117, 2008.

Costa-Silva MA, Teixeira AL. Neuropsicologia das cefaléias. In: Fuentes D, Malloy-Diniz L, Camargo CP, Cosenza R. (Editores). *Neuropsicologia: teoria e prática*. Porto Alegre: Artmed Editora, 2008. p. 292-300.

DIAMOND, A. Controle Cognitivo e Autorregulação em Crianças Pequenas: maneiras de melhorá-los e por quê. In: SCHOOL READINESS AND SCHOOL SUCCESS: FROM RESEARCH TO POLICY AND PRACTICE, 2009, Quebec. *Anais...* Quebec: 2009. P. 1-113. Disponível em: <Disponível em: >.

DIAMOND, A. **Executive Function.** *Executive Functions. Annual Review of Psychology*, 2013, 64(1), 135–168. doi:10.1146/annurev-psych-113011-143750.

DIAS, R.; ROBBINS, T.W; ROBERTS, A.C. **Dissociable forms of inhibitory control within prefrontal cortex with an analog of the Wisconsin Card Sort Test: restriction to novel situations and independence from “on-line” processing.** *J. Neurosci* 17:9285–97; 1997.

DIENER, H.C *et al.* **Integrated care for chronic migraine patients: epidemiology, burden, diagnosis and treatment options.** *Clinical Medicine* 2015 Vol 15, No 4: 344–50.

DRESLER, T., *et al.* **Cluster headache and neuropsychological functioning.** *Cephalalgia*, 32 (11), 813–821. 2012.

EL-SENOUSY M.; MUBARAK A. **A study on psychiatric aspects of migraine.** Arab J Psychiatry. 1995;6:200–213.

ESTÉVEZ-GONZÁLES, A., GARCIA-SÁNCHEZ, C., & BARRAQUER-BORAS, L. I. (2000). **Los lóbulos frontales: el cérebro ejecutivo.** Revista de Neurología, 31(6), 566-577.

FERREIRA, K.S.; *et al.* **Chronic migraine patients show cognitive impairment in an extended neuropsychological assessment.** Arq Neuropsiquiatr. 2018 Sep;76(9):582-587. doi: 10.1590/0004-282X20180085. PMID: 30365620.

FIGUEIRA, M.M.G.S.M. **Relações Enxaqueca / Epilepsia.** Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar. Porto, 2011. [Dissertação de Mestrado registrada em: <http://hdl.handle.net/10216/21118>].

FOGANG, Y.F. *et al.* **Selective attention of students suffering from primary headaches in a pain free period: A case control study.** African Journal of Neurological Sciences. 32. 36-44; 2013.

FRANCIS, G. **Replication, Statistical Consistency, and Publication Bias.** *Journal of Mathematical Psychology*, 153-169; 2013.

GALVÃO, M.C; SAWADA, N.O.; TREVIZANS, M. A. **Revisão Sistemática: Recurso que proporciona a incorporação das evidências na prática da enfermagem.** Rev. Latino-am Enfermagem, 200; 12 (3): 549-556.

GANIER, J. J. *et al.* **Investigating clinical heterogeneity in systematic reviews: a methodologic review of guidance in the literature.** *BMC Med Res Methodol* 12, 111 (2012). <https://doi.org/10.1186/1471-2288-12-111>.

GATHERCOLE, S.E. **Cognitive approaches to the development of short-term memory.** Trends in Cognitive Sciences, Volume 3, Issue 11, 1999, Pages 410-419, ISSN 1364-6613, [https://doi.org/10.1016/S1364-6613\(99\)01388-1](https://doi.org/10.1016/S1364-6613(99)01388-1).

GIL-GOUVEIA R; OLIVEIRA, A. G. e MARTINS, I. P. **Sequential brief neuropsychological evaluation of migraineurs is identical to controls.** Acta Neurol Scand. 2016 Sep;134(3):197-204. doi: 10.1111/ane.12530. Epub 2015 Nov 10. PMID: 26553747.

GIOVAGNOLI A. R; DEL PESCE M; MASCHERONI S; SIMONCELLI M; LAIACONA M; CAPITANI E. **Trail making test: normative values from 287 normal adult controls.** Ital J Neurol Sci. 1996 Aug;17(4):305-9. doi: 10.1007/BF01997792. PMID: 8915764.

GOADSBY P.J.; RASKIN N.H. (2008) **Cefaléia.** In: **Harrison Medicina Interna** (Fauci AS et al., 17ed), pp95-107. Recife: Mcgraw Hill

GÓMEZ-BELDARRAIN, M., CARRASCO, M., BILBAO, A. *et al.* **Orbitofrontal dysfunction predicts poor prognosis in chronic migraine with medication overuse.** *J Headache Pain* **12**, 459–466 (2011). <https://doi.org/10.1007/s10194-011-0340-6>.

GOUJEPE, P.; **Meta-analyses in mental health research. A practical guide.** Vrije Universiteit Amsterdam, 2016. ISBN: 978-90-825305-0-6.

GRAPHAD, Acesso em: 06/06/2021. Link: https://www.graphpad.com/guides/prism/latest/statistics/extremely_significant_results.htm

HAN, M. *et al.* **Selective attention network impairment during the interictal period of migraine without aura.** *J Clin Neurosci.* 2019 Feb;60:73-78. doi: 10.1016/j.jocn.2018.10.002. Epub 2018 Oct 13. PMID: 30327224.

Harrer, M., Cuijpers, P., Furukawa, T.A., & Ebert, D.D. (2021). **Doing meta-analysis with R: A hands-on guide.** Boca Raton, FL and London: Chapman & Hall/CRC Press.

HARVEY, P.D. **Clinical applications of neuropsychological assessment.** Dialogues in Clinical Neuroscience - Vol 14. No. 1; 2012.

HIGGINS, J.P.T.; GREEN, S. (Ed.). **Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions.** New York: Wiley-Blackwell, Cap. 10, p. 295-333. 2011.

HIGGINS J.P.T., *et al.* Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.2 (atualizado em fevereiro de 2021). Cochrane, 2021. Disponível em www.training.cochrane.org/handbook.

Hypothesis testing and statistical significance. **The Prism Guide to Interpreting Statistical Results.** Acesso em 03 de maio de 2021, disponível em: https://www.graphpad.com/guides/prism/latest/statistics/extremely_significant_results.htm

HOMMEL, B., CHAPMAN, C.S., CISEK, P. *et al.* **No one knows what attention is.** *Atten Percept Psychophys* **81**, 2288–2303 (2019). <https://doi.org/10.3758/s13414-019-01846-w>.

HOOKE W. D.; RASKIN N.H. **Neuropsychologic alterations in classic and common migraine.** *Arch Neurol.* 1986;43(7):709-712. doi:10.1001/archneur.1986.00520070065020.

IHS, Classificação Internacional de Cefaleia – 3 Beta, 2014. Em: https://www.ihs-headache.org/binary_data/2086_ichd-3-beta-versao-pt-portuguese.pdf.

RUBIA, A.B.K; Smith, J. Woolley, C. Nosarti, I. Heyman, E. Taylor, M. Brammer, **Progressive increase of fronto-striatal brain activation from childhood to adulthood during event related tasks of cognitive control.** *Human Brain Map.* **27** (2006) 973–993.

KIRK, H.E., *et al*, **Cognitive training as a solution to the initial difficulties of executive functions in children with intellectual disabilities.** *Research in Developmental Disabilities*, 38, 145–160.; 2015. Doi: 10.1016 / j.ridd.2014.12.026.

KOPPEN, H. *et al*. **The impact of a migraine attack and its after-effects on perceptual organization, attention, and working memory.** *Cephalalgia*, 31 (14) 1419 – 1427, 2011. Doi: 10.1177/0333102411417900.

KOTOWICZ, Z. **The strange case of Phineas Gage.** *History of the Human Sciences*, 20 (1), 115–131, 2007. Doi: 10.1177 / 0952695106075178.

LAKENS, D. Equivalence tests: A practical primer for t-tests, correlations, and meta-analyses. *Social Psychological and Personality Science*. 1-8; 2017.

LANGNER R, EICKHOFF SB. **Sustaining attention to simple tasks: a meta-analytic review of the neural mechanisms of vigilant attention.** *Psychol Bull*. 2013;139(4):870-900. doi:10.1037/a0030694.

LEIJDEKKERS, M.L., *et al*. **Migraine patients cognitively impaired? Headache.** 1990 May;30(6):352-8. doi: 10.1111/j.1526-4610.1990.hed3006352.x. PMID: 2370137.

LE PIRA, F., *et al*. **Executive dysfunctions in migraine with and without aura: what is the role of white matter lesions?** *Headache: The Journal of Head and Face Pain*, 54(1), 125–130; 2013. Doi:10.1111/head.12158.

LE PIRA, F., *et al*. **Memory disturbances in migraine with and without aura: a strategy problem?** *Cephalalgia*, 20(5), 475–478. 2000. Doi:10.1046/j.1468-2982.2000.00074.x.

LEZAK M.: *Neuropsychological assessment*. Oxford University Press, New York, 381-384, 1995.

LEWIS, S.; CLARKE, M. **Forest plots: trying to see the wood and the trees.** *BMJ*, v322 p.1479 – 1480, 2001.

LINDE, K.; WILLICH, S.N. **How objective are systematic reviews? Differences between reviews on complementary medicine.** *Journal of the Royal Society of Medicine* V. 96 January, 2003. Disponível em: <https://journals.sagepub.com/doi/pdf/10.1177/014107680309600105>.

LIPSEY, M. W., & WILSON, D. B. (1993). **The efficacy of psychological, educational, and behavioral treatment: Confirmation from meta-analysis.** *American Psychologist*, 48(12), 1181–1209. <https://doi.org/10.1037/0003-066X.48.12.1181>.

LIPTON, R.B.; STEWART, W.F. e VON KORFF M. **Burden of migraine: societal costs and therapeutic opportunities.** *Neurology*. 1997; 48(suppl 3): S4- S9.

LO BUONO V.; *et al.* **Cognitive functions and psychological symptoms in migraine: a study on patients with and without aura.** Int J Neurosci. 2019 Jun;129(6):588-592. doi: 10.1080/00207454.2018.1554658. Epub 2018 Dec 23. PMID: 30497314.

LO BUONO V.; *et al.* **Functional connectivity and cognitive impairment in migraine with and without aura.** J Headache Pain. 2017 Dec;18(1):72. doi: 10.1186/s10194-017-0782-6. Epub 2017 Jul 20. PMID: 28730563; PMCID: PMC5519515.

LOVSTAD, M., *et al.* **Behavior rating inventory of executive function adult version in patients with neurological and neuropsychiatric conditions: symptom levels and relationship to emotional distress.** Journal of the International Neuropsychological Society, 2016, 22(06), 682–694. Doi:10.1017/s135561771600031x.

LURIA, A.R. **Fundamentos de Neuropsicologia.** Rio de Janeiro: LTC, 1981.
MARTINS, I.P.; *et al.* **Migraine, Headaches, and Cognition.** American Headaches Society, 2012; 52: 1471 – 1482.

MACHADO J.; BARROS J.; PALMEIRA M. (2006) **Enxaqueca: fisiopatogenia, clínica e tratamento.** Rev Port Clin Geral 22:461-470.

MARTÍNEZ S, *et al.* **Is there progressive cognitive dysfunction in Sjögren syndrome? A preliminary study.** Acta Neurol Scand. 2010;122:182–188.

MARTINS, I.P.; *et al.* **Migraine, headaches, and cognition.** American Headache Society, 2012; 52: 1471 – 1482.

MILLER, E.K, & COHEN, J.D (2001). **An integrative theory of the function of the prefrontal cortex.** Annual Review of Neuroscience, 24, 167-202.

MITRUSHINA, M. N., BOONE, K. L. e D'ELIA, L. (1999). **Handbook of normative data for neuropsychological assessment.** New York: Oxford University Press.

MONGINI F, *et al.* **Frontal lobe dysfunction in patients with chronic migraine: a clinical-neuropsychological study.** Psychiatry Res. 2005 Jan 30;133(1):101-6. doi: 10.1016/j.psychres.2003.12.028. PMID: 15698682.

MORETTIN, P. A., **Estatística Básica.** Bussab. – 6. ed. – São Paulo: Saraiva, 2010.

MOURAD O. *et al.* Rayyan — a web and mobile app for systematic reviews. Systematic Reviews (2016) 5:210, DOI: 10.1186/s13643-016-0384-4.

POORNIMA, K.N. *et al*; **Migraine: A possible cause for cognitive decline.** Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research, v.10 (5). 2017.

Rothstein, H.R.; Sutton, A.J.; Borenstein, M. **Publication Bias in Meta-Analysis: Prevention, Assessment and Adjustments** (Editors) 2005 John Wiley & Sons, Ltd ISBN: 0-470-87014-1. Pg. 75 – 99.

RABINOVICI, G. D.; STEPHENS, M. L.; POSSIN, K. L. **Executive Dysfunction**. Continuum (Minneap Minn), 2015;21(3):646–659.

REPPOLD, C. T., PEDROM, A. C., & TRENTINI, C. M. (2010). **Avaliação das funções executivas por meio do Teste Wisconsin de Classificação de Cartas – versão computadorizada**. In M. C. R. A. Joly, & C. T. Reppold (Orgs). *Estudos de testes informatizados para avaliação psicológica*. São Paulo: Capsi Livraria e Editora Ltda.

ROTHSTEIN, H. R.; SUTTON, A.J. e BORENSTEIN, M. **Publication Bias in Meta-Analysis: Prevention, Assessment and Adjustments**. 2005, John Wiley & Sons, Ltd ISBN: 0-470-87014-1.

ROSSINI, E. D., & KARL, M. A. (1994). **The Trail Making Test A and B: A technical note on structural nonequivalence**. *Perceptual and Motor Skills*, 78(2), 625-626.

ROON, K.I., *et al.* **The influence of ergotamine abuse on psychological and cognitive functioning**. *Cephalalgia*. 2000 Jun;20(5):462-9. doi: 10.1046/j.1468-2982.2000.00067.x. PMID: 11037742.

ROYALL, D.R; *et al.* **Executive control function: a review of its promise and challenges for clinical research**. *Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 14:4, 2002.

SAMPAIO, R.F; MANCINI, M.C. **Estudos de Revisão Sistemática: Um guia para síntese criteriosa da evidência científica**. *Rev. Bras. Fisioterapia*. V.11 n1; 2007. São Carlos.

SANFILIPPO, C.; *et al.* **Prestazioni neuropsicologiche e variabili cliniche nelle'emicrania**. *Formazione Psichiatrica*, n1. 2010.

SCHMITZ, K.N.; RUBIA, E. D., SMITH, S. A. WILLIAMS, D.G.M.M., **Neural correlates of executive function in autistic spectrum disorders**, *Biol. Psychiatry* 59 (2006) 7–16.

SCHMITZ N., *et al.* **Frontal lobe structure and executive function in migraine patients**. *Neurosci Lett*. 2008 Aug 1;440(2):92-6. doi: 10.1016/j.neulet.2008.05.033. Epub 2008 May 16. PMID: 18556120.

SEDGWICK, P. (2013). **Meta-analyses: How to read a funnel plot**. *BMJ*, 346 (2 mar01), f1342 – f1342. doi: 10.1136 / bmj.f1342.

SOCIEDADE INTERNACIONAL DE CEFALeia: Subcomitê de Classificação das Cefaleias. **Classificação Internacional das Cefaleias**. 2ª Ed. Trad. Sociedade Brasileira de Cefaleia. São Paulo: Alaúde Editorial Ltda, 2006.

SPINELI, L.M.; PANDIS, N. (2020). **Prediction interval in random-effects meta-analysis**. American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopaedics, 157 (4), 586–588. doi: 10.1016 / j.ajodo.2019.12.011

STEINER, T. J., *et al.* **Migraine is first cause of disability in under 50s: will health politicians now take notice?** *J Headache Pain* **19**, 17 (2018). <https://doi.org/10.1186/s10194-018-0846-2>.

STROOP, JR. **Studies of interference in serial verbal reactions**. Journal of Experimental Psychology, 18: 643-62, 1935.

Study Quality Assessment Tools, <<https://www.nlm.nih.gov/health-topics/study-quality-assessment-tools>>.

Support Minitab, <<https://support.minitab.com/pt-br/minitab/19/help-and-how-to/statistics/basic-statistics/how-to/2-sample-poisson-rate/interpret-the-results/all-statistics/>>

THE JAMOWI PROJECT (2020). Jamovi. (Version 1.6) [Computer Software]. Retrieved from <https://www.jamovi.org>.

The R Project for Statistical Computing. Disponível em: < <https://www.r-project.org/>>.

TIRAPU-USTÁRROZ, J., MUÑOZ-CÉSPEDES, J. M., & PELEGRÍNVALERO, C. (2002). **Funciones ejecutivas: necesidad de una integración conceptual**. Revista de Neurología, 34, 673-85.

TOMBAUGH, T.N. **Trail Making Test A and B: normative data stratified by age and education**. Arch Clin Neuropsychol. 2004 Mar;19(2):203-14. doi: 10.1016/S0887-6177(03)00039-8. PMID: 15010086.

TOMBAUGH, T.N; KOZAK, J. e REES, L. **Normative data stratified by age and education for two measures of verbal fluency: FAS and animal naming**. Archives of Clinical Neuropsychology, Volume 14, Issue 2, 1999, Pages 167-177, ISSN 0887-6177, [https://doi.org/10.1016/S0887-6177\(97\)00095-4](https://doi.org/10.1016/S0887-6177(97)00095-4).

VALLESI A. **On the utility of the trail making test in migraine with and without aura: a meta-analysis**. J Headache Pain. 2020 Jun 3;21(1):63. doi: 10.1186/s10194-020-01137-y. PMID: 32493204; PMCID: PMC7271430.

VAN HOUWELINGEN, H. C., Zwinderman, K. H., Stijnen, T. (1993). **A bivariate approach to meta-analysis**. *Statistics in Medicine*, 2273-2284 (1993).

VIECHTBAUER, W. (2010). **Conducting meta-analyses in R with the metafor package**. *Journal of Statistical Software*. [link](#), 36, 1-48.

WALDIE KE, HAUSMANN M, MILNE BJ, POULTON R. **Migraine and cognitive function: A life-course study**. Neurology. 2002;59: 904-8.

WANG N.; *et al.* **Cognitive impairment and quality of life in patients with migraine-associated vertigo.** Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2016 Dec;20(23):4913-4917. PMID: 27981543.

WELCH, V.; *et al.* **PRISMA-Equity 2012 Extension: Reporting Guidelines for Systematic Reviews with a Focus on Health Equity.** PloS Med, v.9, n.10, e1001333, 2012.

WELLS, G.A.; SHEA, B.; O'CONNELL, D.; PETERSON, J.; WELCH, V.; LOSOS, M.; TUGWELL, P. **The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomized studies in meta-analyses** (2013). Acesso em: 20/08/2020. Disponível em: <http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp>.

WILDE, N.J; STRAUSS, E.; TULSKY, D.S. **Memory Span on the Wechsler Scales, Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology**, 26:4, 539-549, (2004). DOI: 10.1080/13803390490496605

YANG, Y., Cao, S., Shields, G. S., Teng, Z., & Liu, Y. (2016). **The relationships between rumination and core executive functions: A meta-analysis.** Depression and Anxiety, 34(1), 37–50. doi:10.1002/da.22539.

ZEITLIN, C. e ODDY, M. **Cognitive impairment in patients with severe migraine.** Br J Clin Psychol. 1984 Feb;23 (Pt 1):27-35. doi: 10.1111/j.2044-8260.1984.tb00623.x. PMID: 6697026.

ZELAZO, P.D.; CARTER, A.; REZNICK, J.S. **Early development of executive function: A problem-solving framework.** Review of General Psychology, v.1, n.2, 1997, p.198-226.

ZUCHELLA, C., et al (2018). **Neuropsychological Testing.** Practical Neurology, 18 (3), 227-237. doi: 10.1136 / practneurol-2017-001743.

APÊNDICE A – INSTRUMENTO SCREENING

DADOS GERAIS DO ARTIGO:
Autores:
Revista:
ISSN:
Título:
BASE DE DADOS / SITE:
IDIOMA:
ESTUDO TRANSVERSAL CASO-CONTROLE:
1) Inclui a avaliação de função executiva em migranosos acima de 18 anos?
2) Inclui testagem neuropsicológica padronizada?
ATENDE A TODOS OS CRITÉRIOS DE INCLUSÃO?
EXCLUSÃO: Estudos realizados com participantes menores de 18 anos; adultos sem diagnóstico de migrânea, ou participantes que estavam, no momento do estudo, em qualquer uma das fases da enxaqueca: Pódromo, Aura, Crise ou Pós-dromo (alguns estudos podem definir como pré-ictal; pós-ictal ou ictal).

APÊNDICE B – INSTRUMENTO EXTRAÇÃO DE DADOS

DADOS GERAIS: Título: Autores: Ano: ISSN: DOI: País: Idioma:
BASE DE DADOS:
OBJETIVOS:
DELINEAMENTO:
MÉTODO: N da amostra: Seleção da amostra: Critérios de Inclusão e exclusão: Função cognitiva avaliada: Testes neuropsicológicos aplicados:
VARIÁVEIS INDEPENDENTES Foram avaliados subgrupo?
PRINCIPAIS RESULTADOS:
COMENTÁRIOS:

ANEXO 1 – REGISTRO PRÓSPERO



PROSPERO
International prospective register of systematic reviews

Alteration of executive functions in patients with migraine: a systematic review with meta-analysis

Luciane Kaiser Pinotti, Anderson da Silva Castro, Raffael Massuda

Citation

Luciane Kaiser Pinotti, Anderson da Silva Castro, Raffael Massuda. Alteration of executive functions in patients with migraine: a systematic review with meta-analysis. PROSPERO 2019 CRD42019128505 Available from: https://www.crd.york.ac.uk/prospero/display_record.php?ID=CRD42019128505

Review question

To verify the occurrence of executive function changes in patients with migraine, through neuropsychological evaluations compared to a control group;

Primary outcome:

Confirm the hypothesis that patients with migraine present changes in executive functions, considering participants over the age of 18.

Secondary Outcomes:

- If there is a change, identify which subtype of function is the most compromised, considering the definitions of Executive Function.
- To verify the impact of changes, when present, in the treatment of migraine

Searches

Only randomized controlled clinical trials involving participants aged over 18 years who present a diagnosis of migraine with or without aura following the Diagnostic criteria of the International Headache Society (ICHD), submitted to neuropsychological testing for evaluation of executive functions.

Only complete articles, published in journals indexed to pre-defined databases, will be considered. For this research, only articles published in English, without starting date, published until the date of March 8, 2019 will be considered.

The research will be performed using the electronic databases: EMBASE, PubMed and PsycINFO.

To carry out the study, the descriptors in Health Sciences will be defined via the DeCS page of the Virtual Health Library website. The research strategy to be used in PubMed will include the Medical Subject Headings (MeSH) medical metadata system, these search terms will be adapted for use in other bibliographic databases. This strategy is available in the annexes.

Search strategy

https://www.crd.york.ac.uk/PROSPEROFILES/128505_STRATEGY_20190407.pdf

Types of study to be included

Only control case studies will be included. Articles reporting the same study will be linked.

Condition or domain being studied

Migraine is a very common neurological disorder, characterized by the presence of severe intensity headaches, whose seizures usually include gastrointestinal symptoms such as nausea and / or vomiting, photo and phonophobia. It is an incapacitating disease that interferes with the quality of life of its patients (DIENER et al, 2015).

Some studies have shown that patients with migraine may present deficits related mainly to processing speed, executive functions and memory (SAMFILIPPO, et al 2010). Increased cognitive impairment in patients with long-standing clinical history and very high rates of seizures was also associated (CALANDRE, et al 2002). For this research, the concept of Executive Function described by Alvarez and Emory (2006) will be considered in a meta-analysis performed from the analysis of 2500 studies, which defined it as a complex process involving: mental flexibility; resolution of problems, response maintenance, inhibitory control, working memory, sustained and selective attention.

Participants/population

Inclusion: Adults over the age of 18, with migraine, according to the diagnostic definition established by the International Headache Society (ICHD).

Exclusion: Participants under the age of 18. Adults without the diagnosis of migraine. Participants who are, at the moment of the study, in any of the phases of the migraine: Pódromo, Aura, Crisis or Posdrome; Pre-ictal, Ictal or Post-ictal.

Intervention(s), exposure(s)

Neuropsychological assessment interventions will be considered for the evaluation of executive functions with psychometric testing that should be applied both to patients diagnosed with migraine and to the control groups.

Comparator(s)/control

For the accomplishment of this study, will be considered as control group patients submitted to the same neuropsychological evaluation, without diagnosis of migraine (control group without migraine).

Main outcome(s)

The study intends to evaluate if patients with migraine present lower scores in the neuropsychological evaluation of executive functions, in comparison to the healthy group.

*** Measures of effect**

Validated executive function scales

Additional outcome(s)

The studies should indicate the results of the applied tests containing averages and / or median and standard deviation to be evaluated. Other pertinent information specific to each test may also be considered (such as time, hit number / errors).

*** Measures of effect**

None

Data extraction (selection and coding)

The articles will be selected from the databases through the search strategy already defined, exported to the Rayyan System - QCRI to begin the analysis. Following the Cochrane methodological recommendations (Higgins, 2011), the system will be used by two different researchers (LKP and ASC), who will work independently, initially tracing the works through titles and abstracts, and later analyzing the text in the of those pre-selected. The analysis of duplicates will also be done using the same system. Researchers will do the comparison of the results and conference of the articles raised. The second researcher will be as a reviewer, to confirm the findings, considering the pre-established eligibility criteria. If there is disagreement between the reviewers, a third reviewer will be asked to evaluate it. In order to avoid losses or errors, the eligibility checklist

will be used, as directed by PRISMA. Further analyzes will be performed using the Review Manager 5 system (RevMan 5).

Risk of bias (quality) assessment

Two review authors (L.K.P and A.S.C) will independently assess the risk of bias of included studies using the ROBIS tool - Risk of Bias in Systematic Reviews (Higgins, 2011).

Following the methodological guidelines, the following domains will be evaluated:

Generation of the random sequence; allocation concealment; blindness of outcome assessors; incomplete outcome data; selective reporting; and other biases.

These criteria will be judged using: low risk of bias, high risk of bias and uncertain risks of bias.

Disagreements in this analysis will be resolved by consensus, not succeeding, a third reviewer will be triggered

Strategy for data synthesis

The data for this study will be aggregated from the selected studies and meta-analyzed from them, providing a quantitative analysis of the results. A fixed-effect model will be used. If there were a statistical significance for heterogeneity, a random-effects model will be selected. The software RevMen 5.3 and R (RStudio), with the package Meta and Metafor will be used to analyze the data and construct the forest plots, funnel plot, confidence intervals and p values.

Analysis of subgroups or subsets

If data are available, the results of the subgroups of participants with migraine with aura and without aura will be analyzed.

Contact details for further information

Luciane Kaiser Pinotti

luciane.kaiser1@gmail.com

Organisational affiliation of the review

Federal University of Paraná, Graduate Program in Internal Medicine and Health Sciences. General Carneiro Street, nº181, - Central Building, 11th floor. Room 1136. Alto da Glória. Curitiba (PR). Brazil

<http://www.prppg.ufpr.br/ppgmedicinainterna>

Review team members and their organisational affiliations

Mrs Luciane Kaiser Pinotti. Federal University of Paraná

Mr Anderson da Silva Castro. Federal University of Paraná

Dr Raffael Massuda. Federal University of Paraná

Type and method of review

Meta-analysis, Systematic review

Anticipated or actual start date

08 March 2019

Anticipated completion date

08 March 2021

Funding sources/sponsors

None

Conflicts of interest

None known

Language

English

Country

Brazil

Stage of review

Review Ongoing

Subject index terms status

Subject indexing assigned by CRD

Subject index terms

Executive Function; Humans; Migraine Disorders

Date of registration in PROSPERO

13 August 2019

Date of first submission

11 April 2019

Stage of review at time of this submission

Stage	Started	Completed
Preliminary searches	Yes	No
Piloting of the study selection process	Yes	No
Formal screening of search results against eligibility criteria	No	No
Data extraction	No	No
Risk of bias (quality) assessment	No	No
Data analysis	No	No

Revision note

Migraine patients will be considered, according to the ICHD diagnostic criteria. In this sense, not only chronic migraine will be considered, but studies that complete all migraine subtypes, including chronic migraine.

The record owner confirms that the information they have supplied for this submission is accurate and complete and they understand that deliberate provision of inaccurate information or omission of data may be construed as scientific misconduct.

The record owner confirms that they will update the status of the review when it is completed and will add publication details in due course.

ANEXO 2 – FERRAMENTA PARA AVALIAÇÃO DO RISCO DE VIÉS

Quality Assessment Tool for Observational Cohort and Cross-Sectional

Studies

Criteria	Yes	No (CD, NA)*	Other NR,
1. Was the research question or objective in this paper clearly stated?			
2. Was the study population clearly specified and defined?			
3. Was the participation rate of eligible persons at least 50%?			
4. Were all the subjects selected or recruited from the same or similar populations (including the same time period)? Were inclusion and exclusion criteria for being in the study prespecified and applied uniformly to all participants?			
5. Was a sample size justification, power description, or			

Criteria	Yes	No	Other (CD, NA)* NR,
variance and effect estimates provided?			
6. For the analyses in this paper, were the exposure(s) of interest measured prior to the outcome(s) being measured?			
7. Was the timeframe sufficient so that one could reasonably expect to see an association between exposure and outcome if it existed?			
8. For exposures that can vary in amount or level, did the study examine different levels of the exposure as related to the outcome (e.g., categories of exposure, or exposure measured as continuous variable)?			
9. Were the exposure measures (independent variables) clearly defined, valid, reliable, and implemented consistently across all study participants?			

Criteria	Yes	No	(CD, NA)* Other NR,
10. Was the exposure(s) assessed more than once over time?			
11. Were the outcome measures (dependent variables) clearly defined, valid, reliable, and implemented consistently across all study participants?			
12. Were the outcome assessors blinded to the exposure status of participants?			
13. Was loss to follow-up after baseline 20% or less?			
14. Were key potential confounding variables measured and adjusted statistically for their impact on the relationship between exposure(s) and outcome(s)?			

Quality Rating (Good, Fair, or Poor)
Rater #1 initials:
Rater #2 initials:
Additional Comments (If POOR, please state why):

*CD, cannot determine; NA, not applicable; NR, not reported

Guidance for Assessing the Quality of Observational Cohort and Cross-Sectional Studies

The guidance document below is organized by question number from the tool for quality assessment of observational cohort and cross-sectional studies.

Question 1. Research question

Did the authors describe their goal in conducting this research? Is it easy to understand what they were looking to find? This issue is important for any scientific paper of any type. Higher quality scientific research explicitly defines a research question.

Questions 2 and 3. Study population

Did the authors describe the group of people from which the study participants were selected or recruited, using demographics, location, and time period? If you were to conduct this study again, would you know who to recruit, from where, and from what time period? Is the cohort population free of the outcomes of interest at the time they were recruited?

An example would be men over 40 years old with type 2 diabetes who began seeking medical care at Phoenix Good Samaritan Hospital between January 1, 1990 and December 31, 1994. In this example, the population is clearly described as: (1) who (men over 40 years old with type 2 diabetes); (2) where (Phoenix Good Samaritan Hospital); and (3) when (between January 1, 1990 and December 31, 1994). Another example is women ages 34 to 59 years of age in 1980 who were in the nursing profession and had no known coronary disease, stroke, cancer, hypercholesterolemia,

or diabetes, and were recruited from the 11 most populous States, with contact information obtained from State nursing boards.

In cohort studies, it is crucial that the population at baseline is free of the outcome of interest. For example, the nurses' population above would be an appropriate group in which to study incident coronary disease. This information is usually found either in descriptions of population recruitment, definitions of variables, or inclusion/exclusion criteria.

You may need to look at prior papers on methods in order to make the assessment for this question. Those papers are usually in the reference list.

If fewer than 50% of eligible persons participated in the study, then there is concern that the study population does not adequately represent the target population. This increases the risk of bias.

Question 4. Groups recruited from the same population and uniform eligibility criteria

Were the inclusion and exclusion criteria developed prior to recruitment or selection of the study population? Were the same underlying criteria used for all of the subjects involved? This issue is related to the description of the study population, above, and you may find the information for both of these questions in the same section of the paper.

Most cohort studies begin with the selection of the cohort; participants in this cohort are then measured or evaluated to determine their exposure status. However, some cohort studies may recruit or select exposed participants in a different time or place than unexposed participants, especially retrospective cohort studies—which is when data are obtained from the past (retrospectively), but the analysis examines exposures prior to outcomes. For example, one research question could be whether diabetic men with clinical depression are at higher risk for cardiovascular disease than those without clinical depression. So, diabetic men with depression might be selected from a mental health clinic, while diabetic men without depression might be selected from an internal medicine or endocrinology clinic. This study recruits groups from different clinic populations, so this example would get a "no."

However, the women nurses described in the question above were selected based on the same inclusion/exclusion criteria, so that example would get a "yes."

Question 5. Sample size justification

Did the authors present their reasons for selecting or recruiting the number of people included or analyzed? Do they note or discuss the statistical power of the study? This question is about whether or not the study had enough participants to detect an association if one truly existed.

A paragraph in the methods section of the article may explain the sample size needed to detect a hypothesized difference in outcomes. You may also find a discussion of power in the discussion section (such as the study had 85 percent power to detect a 20 percent increase in the rate of an outcome of interest, with a 2-sided

alpha of 0.05). Sometimes estimates of variance and/or estimates of effect size are given, instead of sample size calculations. In any of these cases, the answer would be "yes."

However, observational cohort studies often do not report anything about power or sample sizes because the analyses are exploratory in nature. In this case, the answer would be "no." This is not a "fatal flaw." It just may indicate that attention was not paid to whether the study was sufficiently sized to answer a prespecified question—i.e., it may have been an exploratory, hypothesis-generating study.

Question 6. Exposure assessed prior to outcome measurement

This question is important because, in order to determine whether an exposure causes an outcome, the exposure must come before the outcome.

For some prospective cohort studies, the investigator enrolls the cohort and then determines the exposure status of various members of the cohort (large epidemiological studies like Framingham used this approach). However, for other cohort studies, the cohort is selected based on its exposure status, as in the example above of depressed diabetic men (the exposure being depression). Other examples include a cohort identified by its exposure to fluoridated drinking water and then compared to a cohort living in an area without fluoridated water, or a cohort of military personnel exposed to combat in the Gulf War compared to a cohort of military personnel not deployed in a combat zone.

With either of these types of cohort studies, the cohort is followed forward in time (i.e., prospectively) to assess the outcomes that occurred in the exposed members compared to nonexposed members of the cohort. Therefore, you begin the study in the present by looking at groups that were exposed (or not) to some biological or behavioral factor, intervention, etc., and then you follow them forward in time to examine outcomes. If a cohort study is conducted properly, the answer to this question should be "yes," since the exposure status of members of the cohort was determined at the beginning of the study before the outcomes occurred.

For retrospective cohort studies, the same principal applies. The difference is that, rather than identifying a cohort in the present and following them forward in time, the investigators go back in time (i.e., retrospectively) and select a cohort based on their exposure status in the past and then follow them forward to assess the outcomes that occurred in the exposed and nonexposed cohort members. Because in retrospective cohort studies the exposure and outcomes may have already occurred (it depends on how long they follow the cohort), it is important to make sure that the exposure preceded the outcome.

Sometimes cross-sectional studies are conducted (or cross-sectional analyses of cohort-study data), where the exposures and outcomes are measured during the same timeframe. As a result, cross-sectional analyses provide weaker evidence than regular cohort studies regarding a potential causal relationship between exposures and outcomes. For cross-sectional analyses, the answer to Question 6 should be "no."

Question 7. Sufficient timeframe to see an effect

Did the study allow enough time for a sufficient number of outcomes to occur or be observed, or enough time for an exposure to have a biological effect on an outcome? In the examples given above, if clinical depression has a biological effect on increasing risk for CVD, such an effect may take years. In the other example, if higher dietary sodium increases BP, a short timeframe may be sufficient to assess its association with BP, but a longer timeframe would be needed to examine its association with heart attacks.

The issue of timeframe is important to enable meaningful analysis of the relationships between exposures and outcomes to be conducted. This often requires at least several years, especially when looking at health outcomes, but it depends on the research question and outcomes being examined.

Cross-sectional analyses allow no time to see an effect, since the exposures and outcomes are assessed at the same time, so those would get a "no" response.

Question 8. Different levels of the exposure of interest

If the exposure can be defined as a range (examples: drug dosage, amount of physical activity, amount of sodium consumed), were multiple categories of that exposure assessed? (for example, for drugs: not on the medication, on a low dose, medium dose, high dose; for dietary sodium, higher than average U.S. consumption, lower than recommended consumption, between the two). Sometimes discrete categories of exposure are not used, but instead exposures are measured as continuous variables (for example, mg/day of dietary sodium or BP values).

In any case, studying different levels of exposure (where possible) enables investigators to assess trends or dose-response relationships between exposures and outcomes—e.g., the higher the exposure, the greater the rate of the health outcome. The presence of trends or dose-response relationships lends credibility to the hypothesis of causality between exposure and outcome.

For some exposures, however, this question may not be applicable (e.g., the exposure may be a dichotomous variable like living in a rural setting versus an urban setting, or vaccinated/not vaccinated with a one-time vaccine). If there are only two possible exposures (yes/no), then this question should be given an "NA," and it should not count negatively towards the quality rating.

Question 9. Exposure measures and assessment

Were the exposure measures defined in detail? Were the tools or methods used to measure exposure accurate and reliable—for example, have they been validated or are they objective? This issue is important as it influences confidence in the reported exposures. When exposures are measured with less accuracy or validity, it is harder to see an association between exposure and outcome even if one exists. Also as important is whether the exposures were assessed in the same manner within groups and between groups; if not, bias may result.

For example, retrospective self-report of dietary salt intake is not as valid and reliable as prospectively using a standardized dietary log plus testing participants' urine for sodium content. Another example is measurement of BP, where there may be quite

a difference between usual care, where clinicians measure BP however it is done in their practice setting (which can vary considerably), and use of trained BP assessors using standardized equipment (e.g., the same BP device which has been tested and calibrated) and a standardized protocol (e.g., patient is seated for 5 minutes with feet flat on the floor, BP is taken twice in each arm, and all four measurements are averaged). In each of these cases, the former would get a "no" and the latter a "yes."

Here is a final example that illustrates the point about why it is important to assess exposures consistently across all groups: If people with higher BP (exposed cohort) are seen by their providers more frequently than those without elevated BP (nonexposed group), it also increases the chances of detecting and documenting changes in health outcomes, including CVD-related events. Therefore, it may lead to the conclusion that higher BP leads to more CVD events. This may be true, but it could also be due to the fact that the subjects with higher BP were seen more often; thus, more CVD-related events were detected and documented simply because they had more encounters with the health care system. Thus, it could bias the results and lead to an erroneous conclusion.

Question 10. Repeated exposure assessment

Was the exposure for each person measured more than once during the course of the study period? Multiple measurements with the same result increase our confidence that the exposure status was correctly classified. Also, multiple measurements enable investigators to look at changes in exposure over time, for example, people who ate high dietary sodium throughout the followup period, compared to those who started out high then reduced their intake, compared to those who ate low sodium throughout. Once again, this may not be applicable in all cases. In many older studies, exposure was measured only at baseline. However, multiple exposure measurements do result in a stronger study design.

Question 11. Outcome measures

Were the outcomes defined in detail? Were the tools or methods for measuring outcomes accurate and reliable—for example, have they been validated or are they objective? This issue is important because it influences confidence in the validity of study results. Also important is whether the outcomes were assessed in the same manner within groups and between groups.

An example of an outcome measure that is objective, accurate, and reliable is death—the outcome measured with more accuracy than any other. But even with a measure as objective as death, there can be differences in the accuracy and reliability of how death was assessed by the investigators. Did they base it on an autopsy report, death certificate, death registry, or report from a family member? Another example is a study of whether dietary fat intake is related to blood cholesterol level (cholesterol level being the outcome), and the cholesterol level is measured from fasting blood samples that are all sent to the same laboratory. These examples would get a "yes." An example of a "no" would be self-report by subjects that they had a heart attack, or self-report of how much they weigh (if body weight is the outcome of interest).

Similar to the example in Question 9, results may be biased if one group (e.g., people with high BP) is seen more frequently than another group (people with normal

BP) because more frequent encounters with the health care system increases the chances of outcomes being detected and documented.

Question 12. Blinding of outcome assessors

Blinding means that outcome assessors did not know whether the participant was exposed or unexposed. It is also sometimes called "masking." The objective is to look for evidence in the article that the person(s) assessing the outcome(s) for the study (for example, examining medical records to determine the outcomes that occurred in the exposed and comparison groups) is masked to the exposure status of the participant. Sometimes the person measuring the exposure is the same person conducting the outcome assessment. In this case, the outcome assessor would most likely not be blinded to exposure status because they also took measurements of exposures. If so, make a note of that in the comments section.

As you assess this criterion, think about whether it is likely that the person(s) doing the outcome assessment would know (or be able to figure out) the exposure status of the study participants. If the answer is no, then blinding is adequate. An example of adequate blinding of the outcome assessors is to create a separate committee, whose members were not involved in the care of the patient and had no information about the study participants' exposure status. The committee would then be provided with copies of participants' medical records, which had been stripped of any potential exposure information or personally identifiable information. The committee would then review the records for prespecified outcomes according to the study protocol. If blinding was not possible, which is sometimes the case, mark "NA" and explain the potential for bias.

Question 13. Followup rate

Higher overall followup rates are always better than lower followup rates, even though higher rates are expected in shorter studies, whereas lower overall followup rates are often seen in studies of longer duration. Usually, an acceptable overall followup rate is considered 80 percent or more of participants whose exposures were measured at baseline. However, this is just a general guideline. For example, a 6-month cohort study examining the relationship between dietary sodium intake and BP level may have over 90 percent followup, but a 20-year cohort study examining effects of sodium intake on stroke may have only a 65 percent followup rate.

Question 14. Statistical analyses

Were key potential confounding variables measured and adjusted for, such as by statistical adjustment for baseline differences? Logistic regression or other regression methods are often used to account for the influence of variables not of interest.

This is a key issue in cohort studies, because statistical analyses need to control for potential confounders, in contrast to an RCT, where the randomization process controls for potential confounders. All key factors that may be associated both with the exposure of interest and the outcome—that are not of interest to the research question—should be controlled for in the analyses.

For example, in a study of the relationship between cardiorespiratory fitness and CVD events (heart attacks and strokes), the study should control for age, BP, blood cholesterol, and body weight, because all of these factors are associated both with low fitness and with CVD events. Well-done cohort studies control for multiple potential confounders.

Some general guidance for determining the overall quality rating of observational cohort and cross-sectional studies

The questions on the form are designed to help you focus on the key concepts for evaluating the internal validity of a study. They are not intended to create a list that you simply tally up to arrive at a summary judgment of quality.

Internal validity for cohort studies is the extent to which the results reported in the study can truly be attributed to the exposure being evaluated and not to flaws in the design or conduct of the study—in other words, the ability of the study to draw associative conclusions about the effects of the exposures being studied on outcomes. Any such flaws can increase the risk of bias.

Critical appraisal involves considering the risk of potential for selection bias, information bias, measurement bias, or confounding (the mixture of exposures that one cannot tease out from each other). Examples of confounding include co-interventions, differences at baseline in patient characteristics, and other issues throughout the questions above. High risk of bias translates to a rating of poor quality. Low risk of bias translates to a rating of good quality. (Thus, the greater the risk of bias, the lower the quality rating of the study.)

In addition, the more attention in the study design to issues that can help determine whether there is a causal relationship between the exposure and outcome, the higher quality the study. These include exposures occurring prior to outcomes, evaluation of a dose-response gradient, accuracy of measurement of both exposure and outcome, sufficient timeframe to see an effect, and appropriate control for confounding—all concepts reflected in the tool.

Generally, when you evaluate a study, you will not see a "fatal flaw," but you will find some risk of bias. By focusing on the concepts underlying the questions in the quality assessment tool, you should ask yourself about the potential for bias in the study you are critically appraising. For any box where you check "no" you should ask, "What is the potential risk of bias resulting from this flaw in study design or execution?" That is, does this factor cause you to doubt the results that are reported in the study or doubt the ability of the study to accurately assess an association between exposure and outcome?

The best approach is to think about the questions in the tool and how each one tells you something about the potential for bias in a study. The more you familiarize yourself with the key concepts, the more comfortable you will be with critical appraisal. Examples of studies rated good, fair, and poor are useful, but each study must be assessed on its own based on the details that are reported and consideration of the concepts for minimizing bias.

ANEXO 3 - TABELA 1: Avaliação do risco de viés dos estudos

Criterion	Study ID																								
	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX	X	XI	XII	XIII	XIV	XV	XVI	XVII	XVIII	XIX	XX	XXI	XXII	XXIII	XXIV	XXV
1. Was the research question or objective in this paper clearly stated?	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
2. Was the study population clearly specified and defined?	Yes	No	Yes	Yes	Yes	No	Yes	Yes	Yes	Yes	No	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
3. Was the participation rate of eligible persons at least 50%?	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
4. Were all the subjects selected or recruited from the same or similar populations (including the same time period)? Were inclusion and exclusion criteria for being in the study prespecified and applied uniformly to all participants?	Yes	No	Yes	Yes	No	No	Yes	Yes	No	Yes	No	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	No	Yes	Yes	Yes

Fonte: Própria, 2021.

Continuação do tabela 1: Avaliação do risco de viés dos estudos

Criterion	Study ID																				Continuação				
	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX	X	XI	XII	XIII	XIV	XV	XVI	XVII	XVIII	XIX	XX	XXI	XXII	XXIII	XXIV	XXV
5. Was a sample size justification, power description, or variance and effect estimates provided?	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No
6. For the analyses in this paper, were the exposure(s) of interest measured prior to the outcome(s) being measured?	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No
7. Was the timeframe sufficient so that one could reasonably expect to see an association between exposure and outcome if it existed?	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No

Fonte: Própria, 2021.

Continuação do tabela 1: Avaliação do risco de viés dos estudos

Criterion	Study ID																								Continuação	
	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX	X	XI	XII	XIII	XIV	XV	XVI	XVII	XVIII	XIX	XX	XXI	XXII	XXIII	XXIV		XXV
8. For exposures that can vary in amount or level, did the study examine different levels of the exposure as related to the outcome (e.g., categories of exposure, or exposure.	Yes	No	No	No	No	No	No	No	No	Yes	No	Yes	No	No	No	No	No	No	No	Yes	No	No	No	No	Yes	Yes
9. Were the exposure measures (independent variables) clearly defined, valid, reliable, and implemented consistently across all study participants?	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	No	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
10. Was the exposure(s) assessed more than once over time?	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	Na	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA

Fonte: Própria, 2021.

Continuação da tabela 1: Avaliação do risco de viés dos estudos

Criterion	Study ID																				Continuação				
	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX	X	XI	XII	XIII	XIV	XV	XVI	XVII	XVIII	XIX	XX	XXI	XXII	XXIII	XXIV	XXV
11. Were the outcome measures (dependent variables) clearly defined, valid, reliable, and implemented consistently across all study participants?	NO	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
12. Were the outcome assessors blinded to the exposure status of participants?	No	No	No	No	No	No	No	No	No	Yes	No	Yes	No	No	No	No	Yes	No	Yes	No	No	No	Yes	No	No
13. Was loss to follow-up after baseline 20% or less?	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA

Fonte: Própria, 2021.

Continuação da tabela 1: Avaliação do risco de viés dos estudos

Criterion	Study ID																								Conclusão						
14. Were key potential confounding variables measured and adjusted statistically for their impact on the relationship between exposure(s) and outcome(s)?	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX	X	XI	XII	XIII	XIV	XV	XVI	XVII	XVIII	XIX	XX	XXI	XXII	XXIII	XXIV	XXV						
	Yes	Yes	No	Yes	Yes	Yes	Yes	No	No	Yes	No	No	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	No	No	No	No	No	Yes	No	Yes						
Total Score	6	4	5	6	5	4	6	5	4	8	2	7	6	6	6	6	7	5	6	6	5	4	7	6	7						

***Study ID:** Calandre, *et al* 2002 (I); Hooker, *et al* 1986 (II); Poormina, *et al* 2017 (III); Le Pira, *et al* 2013 (IV); Mongini, *et al* 2005 (V); Le Pira, *et al* 2000 (VI); Koopen, *et al* 2011 (VII); Fogang, *et al* 2013 (VIII); Dresler, *et al* 2012 (IX); Camarda, *et al* 2007 (X); Martins, *et al* 2012 (XI); Lo Buono *et al* 2018 (XII); Wang, *et al* 2014 (XIII); Roon, *et al* 2000 (XIV); Ferreira, *et al* 2018 (XV); Leijdkkers *et al* 1990 (XVI); Schmitz, *et al* 2008 (XVII); Gil-Gouveia, *et al* 2015 (XVIII); Lo Buono, *et al* 2017 (XIX); Zeitlin, *et al* 1984 (XX); Han, *et al* 2018; El-Scnously & Mobarak 19952018 (XXI); Martinez, *et al* 2010 (XXIII); Burkner, *et al*; 1989 (XXIV); Gómez-Beldarrain; *et al* 2011 (XXV).

FONTE: PRÓPRIA, 2021.

ARTICLE

Altered Executive Functions in Migraine Patients: A Systematic Review with Meta-Analysis

Authors: Luciane Kaiser Pinotti¹; Anderson da Silva Castro²; Gabriel Henrique de Oliveira Garcia³; Pedro Henrique Pereira Alvim⁴; Fabiana Antunes Andrade⁵; Pedro André Kowacs⁶; Raffael Massuda⁷.

¹Luciane Kaiser Pinotti - luciane.kaiser1@gmail.com – Federal University of Paraná – Postgraduate Program in Internal Medicine and Health Sciences (PPGMICS), Brazil. ORCID: 0000-0003-2911-1372. - **Author for correspondence.**

²Anderson da Silva Castro - asdc.87@gmail.com. Federal University of Paraná - Neurology Department, Brazil. ORCID: 0000-0002-7459-3553.

³Gabriel Henrique de Oliveira Garcia - ghog1@hotmail.com - Federal University of Paraná - Psychiatry Department, Brazil. ORCID: 0000-0002-7481-2090.

⁴Pedro Henrique Pereira Alvim - pedro.hpalvim@gmail.com. Federal University of Paraná - Psychiatry Department, Brazil. ORCID: 0000-0002-5769-5670.

⁵Fabiana Antunes Andrade - fabiana.una@gmail.com - Federal University of Paraná - Laboratory of Molecular Immunopathology, Brazil. ORCID: 0000-0003-4116-2324.

⁶Pedro André Kowacs - pkowacs@gmail.com Federal University of Paraná - Neurology Department, Brazil. ORCID: [0000-0001-7770-7475](https://orcid.org/0000-0001-7770-7475).

⁷Raffael Massuda - rmassuda@gmail.com - Federal University of Paraná - Psychiatry Department, Brazil. ORCID: 0000-0002-2627-8022.

Abstract

Migraine is a common neurological disorder whose symptoms can impact the quality of life of migraineurs. We carried out a systematic review with meta-analysis to investigate abnormalities in executive functions of migraineurs when compared to healthy controls. We also sought to identify possible differences between the groups of migraine with and without aura. A total of 25 studies were eligible for qualitative analysis and 19 for meta-analysis. The meta-analysis was conducted using a random effects model and the unit of analysis was the standardized mean difference (calculated as Hedges' g). Migraineurs had worse performance in the Trail Making Test A (g = 0.40; 95% CI 0.05 - 0.74; p = 0.0271) and B (g = 0.40; 95% CI 0.16; 0.64; p = 0.0026), and Digit Span Backward (g = -0.20; 95% CI -0.31; -0.09; p = 0.0105).

Subgroup analysis showed no difference between migraine with and without aura. The results suggest that migraine affects sub-functions of migraineurs' executive function, such as attention, working memory, and mental flexibility.

Keywords: Migraine; Executive Function; Systematic Review with Meta-Analysis.

INTRODUCTION

Migraine is a common neurological disorder characterized by severe headache attacks that usually include gastrointestinal symptoms such as nausea, vomiting, besides photophobia and phonophobia¹. Migraine can be subdivided into migraine with aura (or classic migraine) and migraine without aura². The diagnosis is based on clinical criteria and depends on the characteristics and symptoms of the disease. Migraine is also a disabling disease that impacts quality of life. Research has been done evaluating the impact of this disease on cognition as well as other conditions of the "Central Sensitization Syndrome", characterized by generalized hypersensitivity of the somatosensory system³. Despite inconsistencies among neuropsychological studies, they indicate a tendency for migraineurs to have worse results in functions related to verbal memory, processing speed, executive functions, and attention when compared to non-migraineurs^{4;6}. Furthermore, people with a long-term history of migraine and a higher frequency of migraine attacks also seem to have cognitive impairment⁷, however the cognitive sub-functions affected by migraine are still conflicting.

Executive function is a term that encompasses a wide range of behaviors and cognitive processes. It can be understood as a set of complex cognitive skills responsible for planning, initiation, sequencing, and monitoring behavior^{8;9}. In this study, executive functions are understood as a complex process involving mental flexibility, problem-solving, response maintenance, inhibitory control, working memory, and sustained and selective attention^{10;11}.

Our study aims to conduct a systematic review with meta-analysis, comparing executive function between individuals with and without migraine (controls).

MATERIAL AND METHODS

We followed the PRISMA¹² statement to conduct this study. This literature review was registered with PROSPERO (CRD42019128505).

Study Selection

Complete cross-sectional studies published up to March 8, 2019, were included in the meta-analysis. Eligible studies included participants over 18 years of age diagnosed with migraine who underwent neuropsychological assessment and were compared to a control group (healthy participants). Exclusion criteria were: studies conducted with participants under 18 years of age, adults who were not diagnosed with migraine, or participants who were, at the time of the study, in any of the phases of migraine (Prodrome, Aura, Headache, Resolution or Postdrome)¹³.

Search Strategy and Data Extraction

Literature search was carried out in the EMBASE, PubMed, and PsycINFO databases. The primary search strategy was developed in PubMed using the Medical Subject Headings (MeSH) metadata system. This strategy was then adapted for the other databases according to the requirements of each one (see supplementary material 1). The selected articles were exported to Rayyan¹⁴. Two researchers (LKP and ASC) independently selected the articles, initially screening them by their titles and abstracts. After that, the researchers analyzed the text of the pre-selected papers. Disagreements were resolved by consensus and, when it was not possible, a third reviewer (RM) was called in. Data collection was conducted and considered: (1) general characteristics of the studies: title, authors, and year of publication; (2) participants: study population, number of participants, sample description (migraine and control); (3) intervention characteristics: neuropsychological tests (including means and standard deviation); and (4) outcomes. This process was carried out by three independent researchers (LKP, GHOG, and PHPA).

A search was done on whether the tests applied on each publication assessed executive function or not, and defined if the respective data would enter in the analysis, independent of its primary use. Tests that measured mental flexibility, problem-solving, response maintenance, inhibitory control, working memory, and sustained and selective attention were included (see supplementary material 2).

Study Quality Assessment

The risk of bias of individual studies was assessed using the National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI) Quality Assessment Tool for Observational Cohort and Cross-Sectional Studies¹⁵.

Statistical Methods

Data analysis was conducted using a random effects model with the Meta package (V. 4.18-0)¹⁶ for R in the RStudio software (V 1.3.1093). The standardized mean difference (Hedges' g) was the unit of analysis in each neuropsychological test between migraineurs and healthy controls. Data analysis was planned *a priori* and completed in two steps: an initial analysis combined the results of eligible tests to assess effect size, comparing the group with migraine and the control group; another analysis compared the subgroups of migraine with and without aura. Hedges' g effect sizes are described as $g \leq 0.32$, small effect; g from 0.33 to 0.55, medium effect; $g \geq 0.56$, large effect, following the same convention applied to Cohen's d effect sizes¹⁷. Heterogeneity among studies was estimated using restricted maximum likelihood and τ^2 , Q test, and I^2 statistics with a 95% confidence interval (CI). I^2 values $< 25\%$ indicate small heterogeneity, values from 25 to 75% indicate moderate heterogeneity, and values above 75% indicate high heterogeneity¹⁸. A prediction interval was also provided for meta-analyses that had more than ten studies¹⁹. Publication bias was assessed with the aid of Funnel Plot and Egger's Test²⁰ and the results are available in the supplementary material (see supplementary material 5). Studies in which the confidence interval did not overlap with the confidence interval of the pooled effect were considered outliers. Influential studies were identified with an influence diagnostic test in the Meta package.

RESULTS

Literature Research

In the initial literature research, we identified a total of 5644 articles (see supplementary material 3). After excluding duplicates and studies that did not match the inclusion criteria, 25 studies were included in the systematic review, of which 19 studies were included in the meta-analysis (Calandre *et al.*, 2002⁷; Hooker *et al.*, 1986²¹; Poormina *et al.*, 2017²²; Le Pira *et al.*, 2013²³; Le Pira *et al.*, 2000²⁴; Dresler *et*

al., 2012²⁵; Camarda *et al.*, 2007²⁶; Martins *et al.*, 2012²⁷; Lo Buono *et al.*, 2018²⁸; Wang *et al.*, 2014²⁹; Roon *et al.*, 2000³⁰; Ferreira *et al.*, 2018³¹; Schmitz *et al.*, 2008³²; Gil-Gouveia *et al.*, 2015³³; Lo Buono *et al.*, 2017³⁴; Zeitlin *et al.*, 1984³⁵; El-Scnousy & Mobarak 1995³⁶; Martinez, S. *et al.*, 2010³⁷; Burkner *et al.*, 1989³⁸).

Quality Assessment

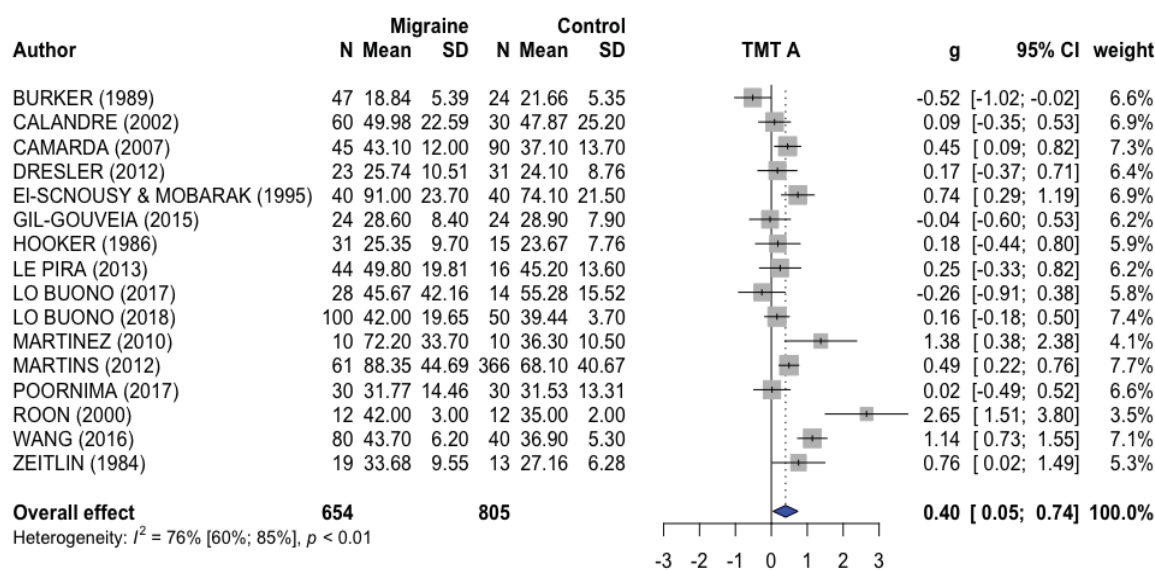
All eligible studies analyzed were published in indexed journals. Most of the studies had a high/moderate risk of bias (20/25; 80%) assessed with the *Quality Assessment Tool for Observational Cohort and Cross-Sectional Studies*, which mapped selection, information, and measurement biases. Table 1 (see supplementary 4) presents the quality scores of the 25 studies, which ranged from 2 to 8. The composite average score of all articles was 5.56 points.

META-ANALYSIS OF EXECUTIVE FUNCTION TESTS

Considering the several variables of each executive function test, we decided to meta-analyze sub-function data. Tests that were described in at least three studies were selected for the analysis. According to these criteria, we meta-analyzed data of the following tests: Trail Making Test (TMT) A and B, Stroop Test (reading, naming, and interference), Digit Span Backward, Verbal Fluency, and Wisconsin Card Sorting Test (categories and perseverative errors), with a total of 1,635 participants, 753 of whom were diagnosed with migraine; 882 participants were from the control group.

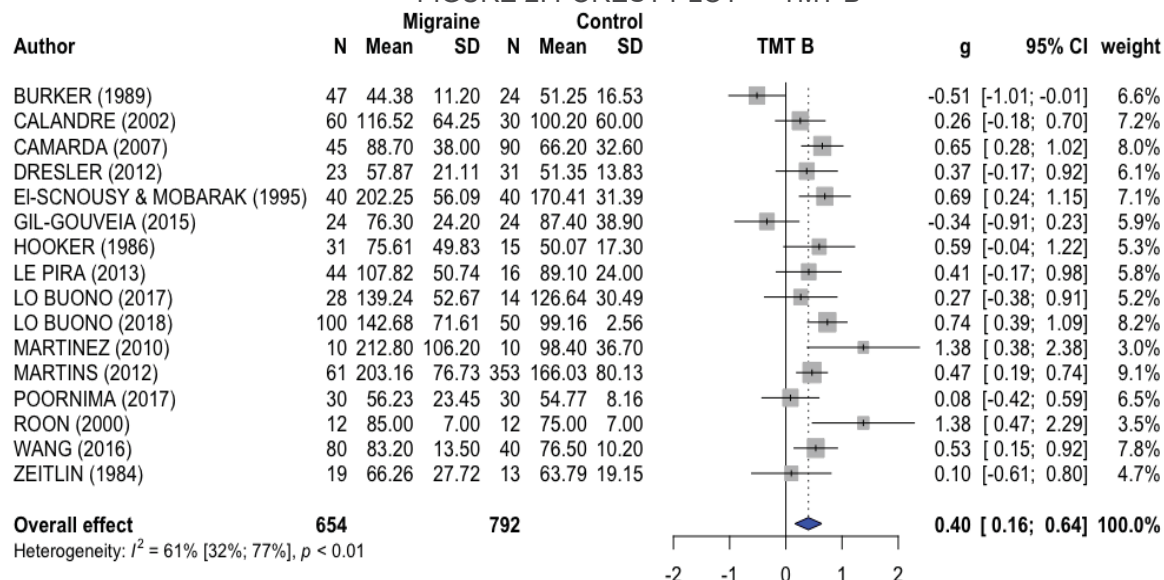
The TMT A and B and Digit Span Backward results indicated a statistical difference between the groups. TMT A indicated moderate and statistically significant effect size ($g = 0.40$; $p = 0.0271$). Heterogeneity among studies was considered high, with $I^2 = 76\%$ and a prediction interval ranging from -0.72 to 1.51. A secondary analysis indicated that the studies by Roon *et al.* (2000) and Burkner *et al.* (1989) were outliers, because the confidence intervals of the studies were outside that obtained in the combined effect. No influential studies were found; even when both studies were excluded, the meta-analysis holds with statistical significance ($g = 0.3725$, $p = 0.005$).

FIGURE 1: FOREST PLOT — TMT A



TMT B also indicated a moderate and statistically significant effect size ($g = 0.40$; $p = 0.0026$). Heterogeneity among the studies was considered moderate, with $I^2 = 61\%$ and a prediction interval ranging from -0.31 to 1.12. In this analysis, the study by Burker et al. (1989) was once again an outlier, but even when this study was excluded, the results remained statistically significant ($g = 0.4669$, $p < 0.0001$).

FIGURE 2: FOREST PLOT — TMT B

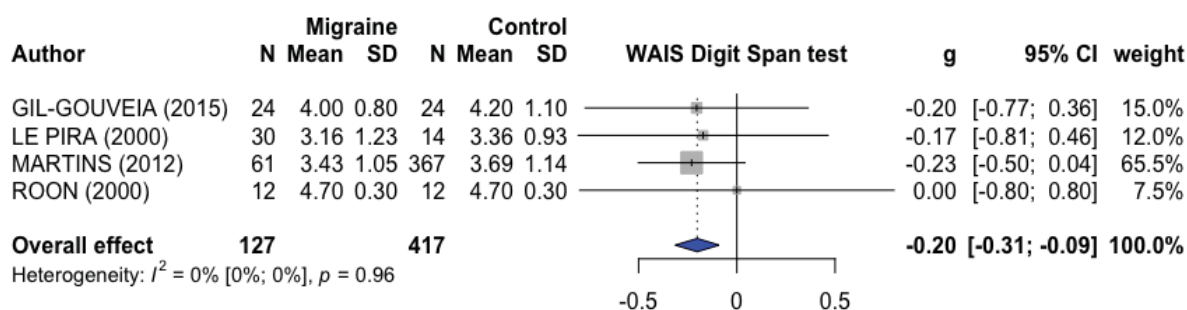


TMT A and B are evaluated regarding the "time" variable, that is, the longer the time to complete the task, the worse the index achieved. Thus, the differences

between standardized means indicated that the group with migraine performed worse than the control group, that is, it took longer to finish the test.

The Digit Span Backward indicated small but statistically significant effect size ($g = -0.20$; $p = 0.0105$). According to the Q test and τ^2 , no significant heterogeneity was observed ($Q = 0.30$; $\tau^2 = 0$; $I^2 = 0\%$). No outliers were found and none of the studies could be considered overly influential. Unlike TMT A and B, the Digit Span Backward is not associated with time, but rather with the number of digits (span) that a person can memorize and repeat in the reverse order³⁹. Therefore, our results suggest that the control group has greater capacity of memorizing digits (span) when compared to the group with migraine.

FIGURE 3: FOREST PLOT — DIGIT SPAN BACKWARD



Verbal Fluency, Stroop Test (including naming, reading, and interference) and Wisconsin Card Sorting Test (categories and perseverative errors) indicated no statistical differences between the groups (Figure 4 to 9).

FIGURE 4: FOREST PLOT — VERBAL FLUENCY

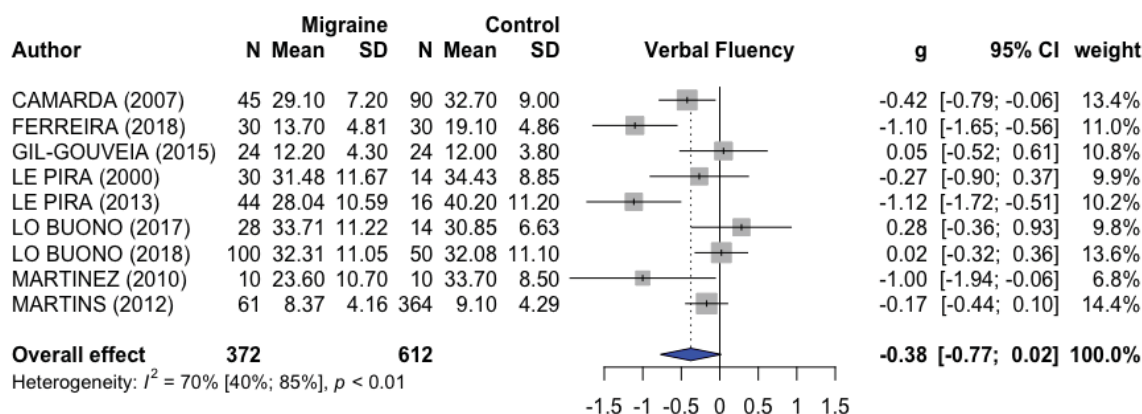


FIGURE 5: FOREST PLOT — STROOP READING TEST

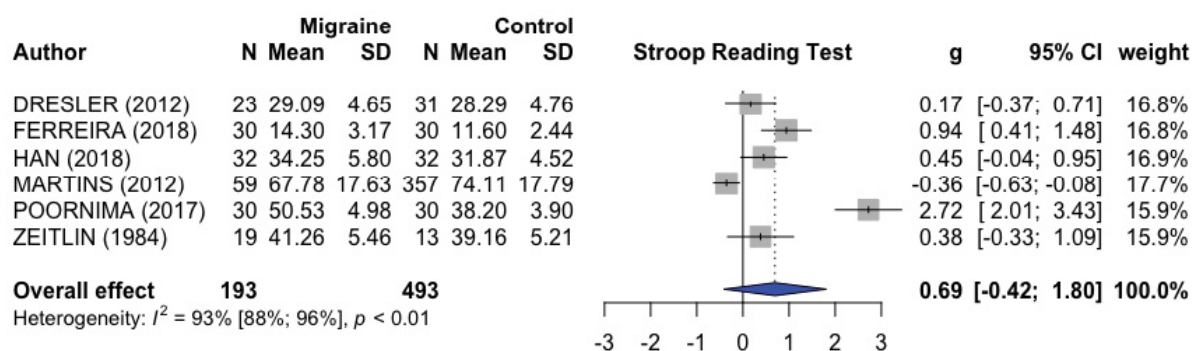


FIGURE 6: FOREST PLOT— STROOP NAMING TEST

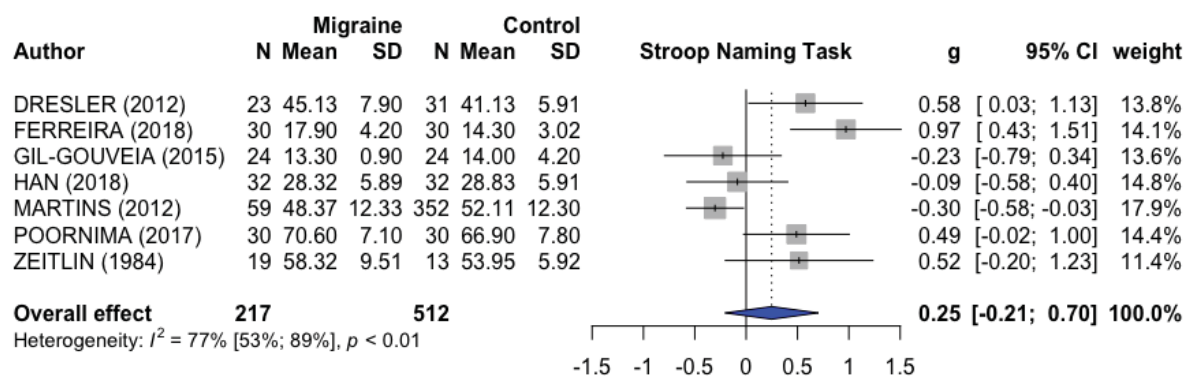


FIGURE 7: FOREST PLOT — STROOP INTERFERENCE TASK

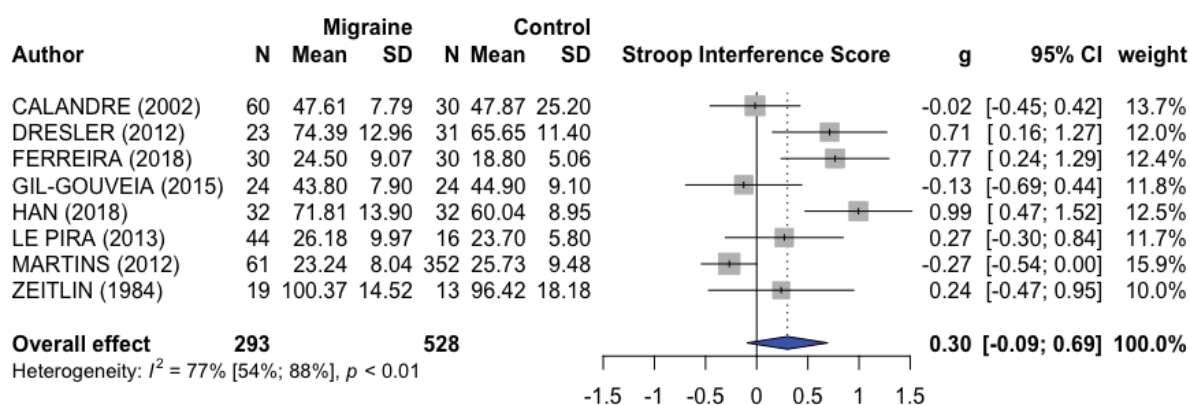


FIGURE 8: FOREST PLOT — WCST CATEGORIES

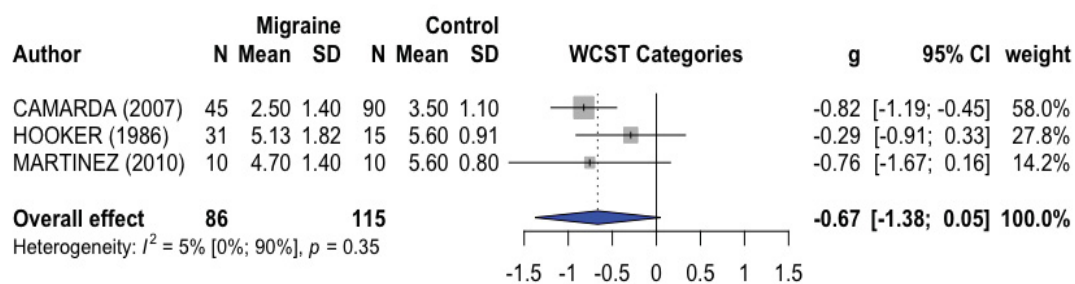
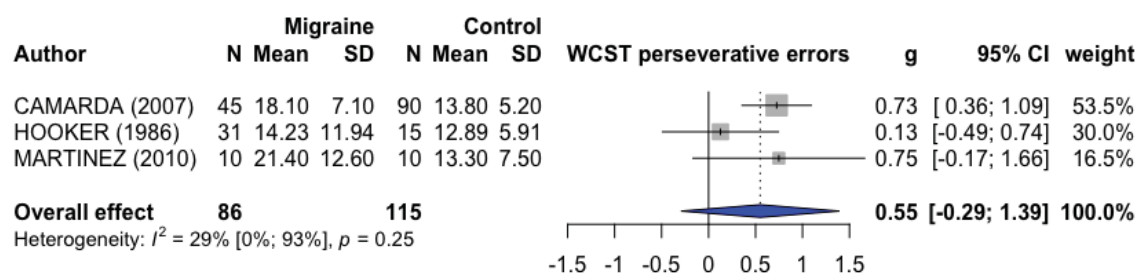
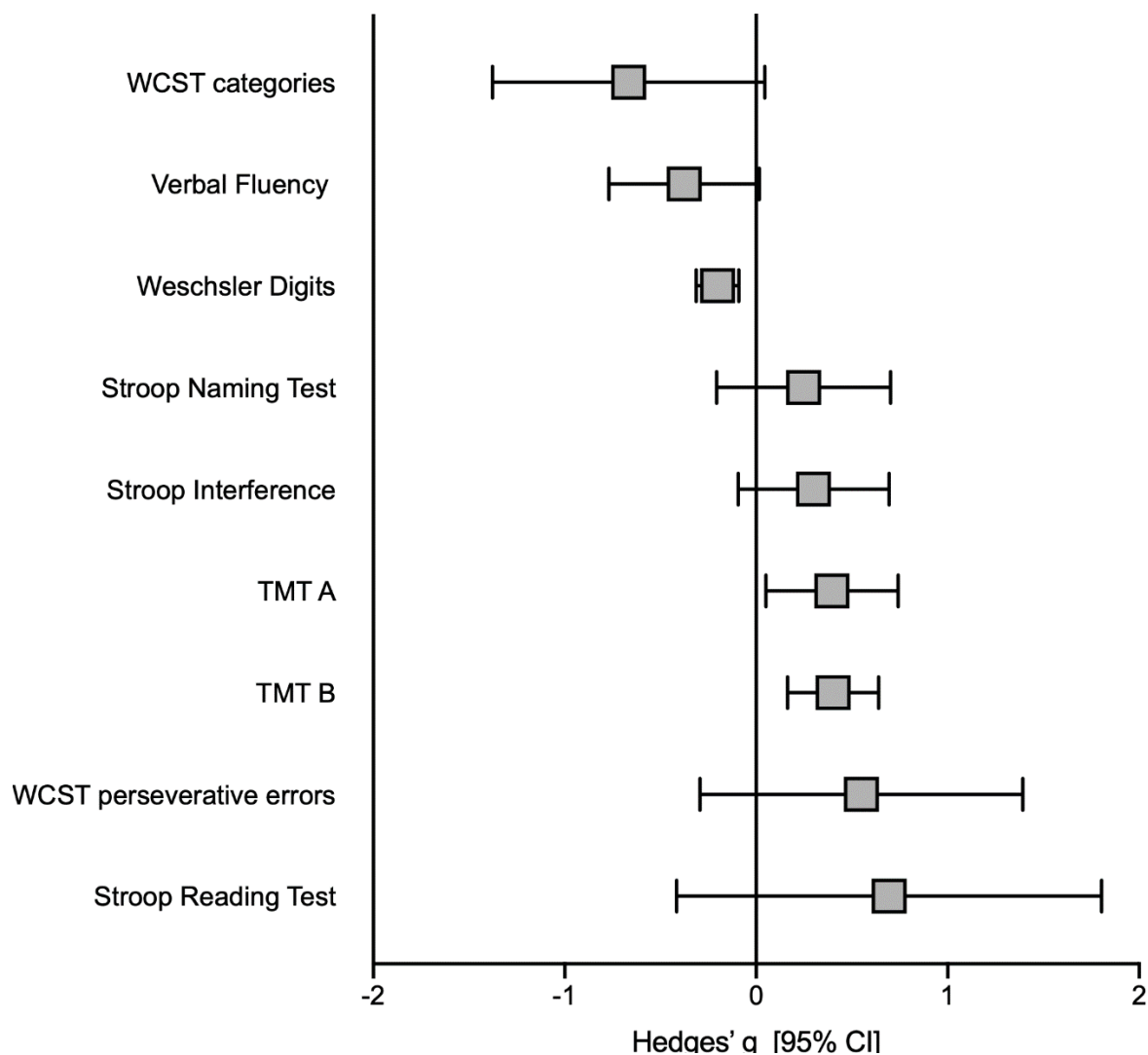


FIGURE 9: FOREST PLOT — WCST PERSEVERATIVE ERRORS



The results obtained in the meta-analyses comparing neuropsychological tests between migraineurs and healthy individuals were summarized in figure 10.

FIGURE 10: FOREST PLOT — SUMMARY OF THE NEUROPSYCHOLOGICAL TESTS



SUBGROUP META-ANALYSIS

The subgroup analysis sought to evaluate whether there would be cognitive differences between migraineurs with and without aura. Only the studies by Camarda et al., 2007²⁶; Gil-Gouveia et al., 2015³³; Hooker et al., 1986²¹; Le Pira et al., 2000²⁴; Le Pira et al., 2013²⁵; Lo Buono et al., 2017³⁴, Lo Buono et al., 2018²⁸, and Burkner et al., 1989³⁸ presented such data. TMT A and B and Phonemic Verbal Fluency data was considered eligible, totaling nine meta-analysis (see supplementary 6). The results indicated no statistical difference when the performance of migraineurs with and without aura were compared.

DISCUSSION

The meta-analysis extracted data on executive functions of migraineurs and showed consistent evidence of a worse performance of these individuals in the neuropsychological tests TMT A and B and Digit Span Backward compared to the control population. These results suggest that individuals with migraine, when compared to the control group, have worse performance in: (1) working memory functions, which is related to the acquisition of new knowledge in domains such as language, planning, and problem-solving; (2) attention, including focus ability, visual scanning ability; and (3) mental flexibility⁴⁰⁻⁴⁴.

However, contrary to our hypothesis that migraineurs would have worse results in all tests and all sub-function of executive functions, the meta-analytic findings indicated no significant differences in effect sizes for Verbal Fluency, Stroop Test, and Wisconsin Card Sorting Test which correspond to verbal fluency, inhibitory control, and response maintenance^{42;43;45}. Mental flexibility was also measured with the Stroop Test and the Wisconsin Card Sorting Test. The difference in results, compared to the TMT, may be related to the low number of studies included in the meta-analytic calculation of the Stroop Test and the Wisconsin Card Sorting Test, and this may be an important variable. Although it was not the objective of our study, based on the TMT A results, our findings also suggest that migraineurs have greater difficulty related to motor speed⁴².

One of our hypotheses was that greater executive dysfunction deficits would be related to the time of disease onset and the duration and frequency of migraine attacks^{42; 46; 47}. However, there was not enough data in the analyzed studies to be meta-analyzed and perform this meta-regression. Another initial concern was whether there were differences between people with and without aura. Our results, however, did not indicate such an association. A possible hypothesis for EF impairment in migraine patients is that migraine CNS genes may be responsible not only for the psychiatric comorbidities of migraine⁴⁹, but also for the efficiency of brain circuits. Furthermore, lifestyle changes secondary to migraine can influence executive function, as environmental factors can influence executive functioning, which also becomes a variable of the findings⁵⁰.

A number of limitations may have influenced our findings, such as the lack of standardization concerning the concept of executive functions and the tools used to measure each sub-function; some studies also could not be included in the meta-analytic analysis because there was not enough data for comparative purposes. Bias analysis indicated high heterogeneity between studies, with more than 80% indicating high/moderate risk of bias, which was also considered a limitation of this research. Finally, although we tried to consider a comprehensive number of tests, other factors may have interfered with the results, increasing heterogeneity between studies, such as task complexity, involvement of cognitive functions other than executive functions, and also characteristics of the participants, for example, neurological or psychiatric comorbidities that were not reported in the research.

CONCLUSION

This meta-analysis allowed us to perform an evaluation of the impact of migraine on executive functions. Our findings suggest that migraine impacts some important sub-functions such as attention, working memory, and mental flexibility. Our results may contribute to a better understanding of the impact of migraine on the quality of life and functionality of individuals living with this condition, and may lead to cognitive training strategies focused on these individuals in order to minimize such impact. As with the qualitative analysis, the meta-analysis did not have a consensus, that is, these deficits were not evidenced in all neuropsychological tests studied. Therefore, further research must be carried out, taking into account the complexity of the term "Executive Functions" and the low number of studies included in our meta-analyses.

ACKNOWLEDGMENTS

The authors would like to thank the Academic Publishing Advisory Center (*Centro de Assessoria de Publicação Acadêmica*, CAPA – www.capa.ufpr.br) of the Federal University of Paraná (UFPR) for assistance with English style and editing.

REFERENCES

- 1 - Diener H C et al. Integrated care for chronic migraine patients: epidemiology, burden, diagnosis and treatment options. *Clinical Medicine*. 2015; 15; 4: 344–50.
- 2 - IHS. Classificação Internacional de Cefaleia – 3 Beta. 2014. https://www.ihs-headache.org/binary_data/2086_ichd-3-beta-versao-pt-portuguese.pdf. Accessed 04 Jun 2019.
- 3 - Nijs Jo et al. Applying Modern Pain Neuroscience in Clinical Practice: Criteria for the Classification of Central Sensitization Pain. *Pain Physician*. 2014; 17:447–457 • ISSN 1533- 3159.
- 4- Costa -Silva M A, Teixeira A L. Neuropsicologia das cefaleias. In: Fuentes D, Malloy-Diniz L, Camargo CP, Cosenza R. (Ed.). *Neuropsicologia: teoria e prática*. Porto Alegre: Artmed Editora; 2008. pp. 292–300.
- 5 - Araujo C M et al. Cognitive impairment in migraine. A systematic review. *Dement Neuropsychol*. 2012; 6(2): 74–79
- 6 - Waldie KE, Hausamann M, Milne BJ, Poulton R. Migraine and cognitive function: A life-course study. *Neurology*. 2002;59: 904–8.
- 7 - Calandre E P, Bembibre J, Arnedo M L, Becerra D. Cognitive disturbances and regional cerebral blood flow abnormalities in migraine patients: their relationship with the clinical manifestations of the illness. *Cephalalgia*. 2002; 22:291–302.
- 8- Chan R, Shum D, Touloupoulou T, Chen E. Assessment of executive functions: Review of instruments and identification of critical issues. *Archives of Clinical Neuropsychology*. 2008;23(2): 201–216. doi:10.1016/j.acn.2007.08.010.
- 9 - Royall D R et al. Executive Control Function: A Review of Its Promise and Challenges for Clinical Research. *Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2002; 14:4.
- 10 - Alvarez J A, Emory E. Executive Function and the Frontal Lobes: A Meta-Analytic Review. *Neuropsychology Review*. 2006; 16; 1: 17-42. Doi: 10.1007/s11065-006-9002-x.
- 11 - Yang Y, Cao S, Shields G S, Teng Z, Liu Y The relationships between rumination and core executive functions: A meta-analysis. *Depression and Anxiety*. 2016;34(1): 37–50. doi:10.1002/da.22539.
- 12- Welch V. et al. PRISMA-Equity 2012 Extension: Reporting Guidelines for Systematic Reviews with a Focus on Health Equity. *PloS Med*. 2012; 9; 10, e1001333.
- 13 - Figueira M M G S M. *Relações Enxaqueca / Epilepsia*. Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar. Porto. 2011. <http://hdl.handle.net/10216/21118>. Accessed in 22 Set 2020.
- 14- Mourad O et al. [Rayyan — a web and mobile app for systematic reviews](#). *Systematic Reviews*. 2016; 5:210. Doi: 10.1186/s13643-016-0384-4.
- 15 - Study Quality Assessment Tools . <<https://www.nhlbi.nih.gov/health-topics/study-quality-assessment-tools>>. Accessed 04 Oct 2020.
- 16 – Schwarzer et al. 2015. <https://www.springer.com/gp/book/9783319214153>. Accessed 01 Jul 2020.
- 17 - Lipsey M W, Wilson D B The efficacy of psychological, educational, and behavioral treatment: Confirmation from meta-analysis. *American Psychologist*. 1993;48(12): 1181–1209. <https://doi.org/10.1037/0003-066X.48.12.1181>.
- 18 - Cuijpers P D P. *Meta-analyses in mental health research. A practical guide*. Vrije Universiteit Amsterdam. ISBN 978-90-825305-0-6.
- 19 - Spineli L M, Pandis N. Prediction interval in random-effects meta-analysis. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopaedics*. 2020;157 (4): 586–588. doi: 10.1016 / j.ajodo.2019.12.011.
- 20 - Egger M, Davey Smith G, Schneider M, Minder C. Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. *BMJ*. 1997;315 (7109) :629– 634.
- 21 - Hooker W D, Raskin N H. Neuropsychologic alterations in classic and common migraine. *Arch Neurol*. 1986;43(7):709–712. doi:10.1001/archneur.1986.00520070065020.
- 22 - Poornima K N et al. Migraine: A Possible Cause For Cognitive Decline. *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*. 2017; 10 (5): 228-230.
- 23 - Le Pira F et al. Executive Dysfunctions in Migraine With and Without Aura: What Is the Role of White Matter Lesions? *Headache: The Journal of Head and Face Pain*. 2013;54(1) :125–130. doi:10.1111/head.12158.

- 24 - Le Pira F et al. Memory Disturbances in Migraine With and Without Aura: A Strategy Problem? *Cephalalgia*. 2000;20(5): 475–478. doi:10.1046/j.1468-2982.2000.00074.x.
- 25 - Dresler T et al. Cluster headache and neuropsychological functioning. *Cephalalgia*. 2012;32 (11): 813–821. <https://doi.org/10.1177/0333102412449931>.
- 26 - Camarda C et al. Interictal executive dysfunction in patients with migraine without aura: relationship with the duration and intensity of attacks. *Cephalalgia*. 2007;27(10):1094–1100 doi: 10.1111 / j.1468-2982.2007.01394. x.
- 27 - Martins IP et al. Migraine, Headaches, and Cognition. *American Headaches Society*. 2012;52: 1471–1482.
- 28 - Lo Buono V et al. Cognitive functions and psychological symptoms in migraine: a study on patients with and without aura. *Int J Neurosci*. 2019;129(6):588–592. doi: 10.1080/00207454.2018.1554658. Epub 2018 Dec 23. PMID: 30497314.
- 29 - Wang N et al. Cognitive impairment and quality of life in patients with migraine-associated vertigo. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2016;20(23):4913–4917. PMID: 27981543.
- 30 - Roon KI et al. The influence of ergotamine abuse on psychological and cognitive functioning. *Cephalalgia*. 2000;20(5):462–9. doi: 10.1046/j.1468-2982.2000.00067.x. PMID: 11037742.
- 31 - Ferreira KS et al. Chronic migraine patients show cognitive impairment in an extended neuropsychological assessment. *Arq Neuropsiquiatr*. 2018;76(9):582–587. doi: 10.1590/0004-282X20180085. PMID: 30365620.
- 32 - Schmitz N et al. Frontal lobe structure and executive function in migraine patients. *Neurosci Lett*. 2008 ;440(2):92–6. doi: 10.1016/j.neulet.2008.05.033. Epub 2008 May 16. PMID: 18556120.
- 33 - Gil-Gouveia R, Oliveira AG, Martins I P. Sequential brief neuropsychological evaluation of migraineurs is identical to controls. *Acta Neurol Scand*. 2016 ;134(3):197–204. doi: 10.1111/ane.12530. Epub 2015 Nov 10. PMID: 26553747.
- 34 - Lo Buono V et al. Functional connectivity and cognitive impairment in migraine with and without aura. *J Headache Pain*. 2017 ;18(1):72. doi: 10.1186/s10194-017-0782-6. Epub 2017 Jul 20. PMID: 28730563; PMCID: PMC5519515.
- 35 - Zeitlin C, Oddy M. Cognitive impairment in patients with severe migraine. *Br J Clin Psychol*. 1984 ;23 (Pt 1):27–35. doi: 10.1111/j.2044-8260.1984.tb00623.x. PMID: 6697026.
- 36 - El-Senousy M, Mubarak A. A study on psychiatric aspects of migraine. *Arab J Psychiatry*. 1995;6: 200–213.
- 38 - Martínez S, Cáceres C, Mataró M, Escudero D, Latorre P, Dávalos A. Is there progressive cognitive dysfunction in Sjögren syndrome? A preliminary study. *Acta Neurol Scand*. 2010; 122:182–188
- 39 - Burkner E, Hannay HJ, Halsey JH. Neuropsychological functioning and personality characteristics of migrainous and nonmigrainous female college students. *Neuropsychology*. 1989;3: 61–73.
- 40 - Baddeley A. *Working Memory*. Oxford: Oxford University Press; 1986.
- 41 - Gathercole S E. Cognitive approaches to the development of short-term memory. *Trends in Cognitive Sciences*. 1999; 3 ; 11 : 410–419 . ISSN 1364-6613. [https://doi.org/10.1016/S1364-6613\(99\)01388-1](https://doi.org/10.1016/S1364-6613(99)01388-1).
- 42 - Lezak M. *Neuropsychological assessment*. New York: Oxford University Press; 1995. pp. 381–384.
- 43 - Giovagnoli A R, Del Pesce M, Mascheroni S, Simoncelli M, Laiacina M, Capitani E. Trail making test: normative values from 287 normal adult controls. *Ital J Neurol Sci*. 1996 ;17(4):305–9. doi: 10.1007/BF01997792. PMID: 8915764.
- 44 - Tombaugh T N, Kozak J, Rees L. Normative Data Stratified by Age and Education for Two Measures of Verbal Fluency: FAS and Animal Naming. *Archives of Clinical Neuropsychology*. 1999; 14; 2: 167–177 . ISSN 0887-6177. [https://doi.org/10.1016/S0887-6177\(97\)00095-4](https://doi.org/10.1016/S0887-6177(97)00095-4).
- 45 - Stroop JR. Studies of interference in serial verbal reactions. *Journal of Experimental Psychology*. 1935;18: 643–62.
- 46 - Dias R, Robbins TW, Roberts AC. Dissociable forms of inhibitory control within prefrontal cortex with an analog of the Wisconsin Card Sort Test: restriction to novel situations and independence from “on-line” processing. *J. Neurosci*. 1997; 17:9285–97.
- 47 - Leijdekkers M L et al. Migraine patients cognitively impaired? *Headache*. 1990 ;30(6):352–8. doi: 10.1111/j.1526-4610.1990.hed3006352.x. PMID: 2370137.

48 - Han M et al. Selective attention network impairment during the interictal period of migraine without aura. *J Clin Neurosci*. 2019; 60:73–78. doi: 10.1016/j.jocn.2018.10.002. Epub 2018 Oct 13. PMID: 30327224.

49 - Bahrami S, Hindley G, Winsvold BS, O'Connell KS, Frei O, Shadrin A, Cheng W, Bettella F, Rødevand L, Odegaard KJ, Fan CC, Pirinen MJ, Hautakangas HM, Headache HA, Dale AM, Djurovic S, Smeland OB, Andreassen OA. Dissecting the shared genetic basis of migraine and mental disorders using novel statistical tools. *Brain*. 2021 Jul 17: awab267. doi: 10.1093/brain/awab267. Epub ahead of print. PMID: 34273149.

50 - Gustavson DE, Panizzon MS, Franz CE, Friedman NP, Reynolds CA, Jacobson KC, Xian H, Lyons MJ, Kremen WS. Genetic and environmental architecture of executive functions in midlife. *Neuropsychology*. 2018 Jan;32(1):18-30. doi: 10.1037/neu0000389. Epub 2017 Aug 31. PMID: 28857599; PMCID: PMC5814340.

09/01/2022 09:38

Gmail - Submission Confirmation



Luciane Kaiser <luciane.kaiser1@gmail.com>

Submission Confirmation

1 mensagem

Current Pain and Headache Reports <em@editorialmanager.com>

9 de janeiro de 2022 09:34

Responder a: Current Pain and Headache Reports <annielyn.ramos@springer.com>

Para: LUCIANE KAISER PINOTTI <luciane.kaiser1@gmail.com>

Dear Mrs KAISER PINOTTI,

Thank you for submitting your manuscript,
"Altered Executive Functions in Migraine Patients: A Systematic Review with Meta-Analysis", to Current Pain and Headache Reports

The submission id is: CPHR-D-22-00003

Please refer to this number in any future correspondence.

During the review process, you can keep track of the status of your manuscript by accessing the journal's web site.

Your username is: LUCIANE KAISER PINOTTI

If you forgot your password, you can click the 'Send Login Details' link on the EM Login page at

<https://www.editorialmanager.com/cphr/>.

With kind regards,

Journals Editorial Office CPHR

Springer

This letter contains confidential information, is for your own use, and should not be forwarded to third parties.

Recipients of this email are registered users within the Editorial Manager database for this journal. We will keep your information on file to use in the process of submitting, evaluating and publishing a manuscript. For more information on how we use your personal details please see our privacy policy at <https://www.springernature.com/production-privacy-policy>. If you no longer wish to receive messages from this journal or you have questions regarding database management, please contact the Publication Office at the link below.

%CUSTOM_PUBLICATION_OFFICE_EMAIL_ADDRESS%

In compliance with data protection regulations, you may request that we remove your personal registration details at any time. (Use the following URL: <https://www.editorialmanager.com/cphr/login.asp?a=r>). Please contact the publication office if you have any questions.