

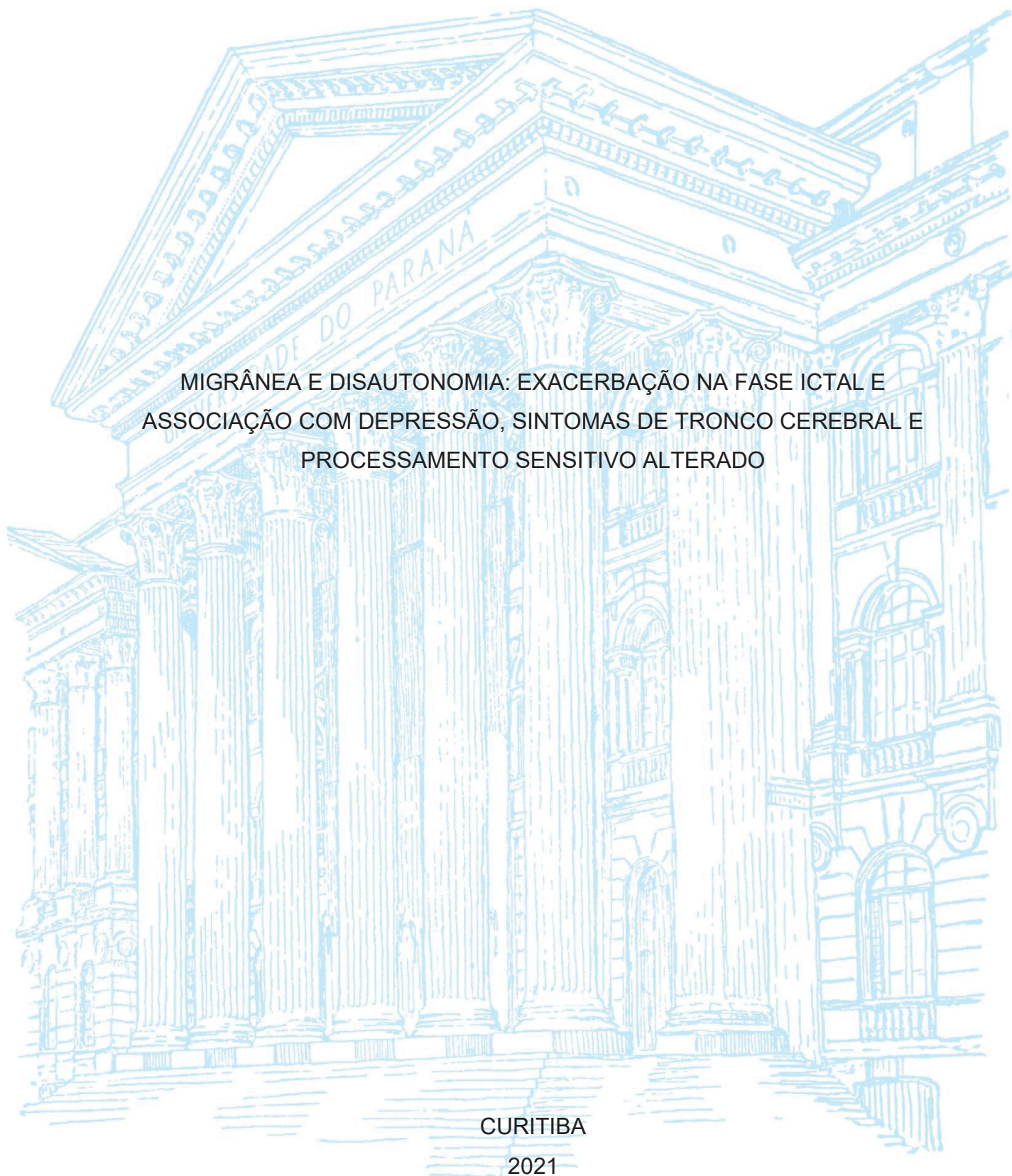
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

MARCO ANTONIO TAKASHI UTIUMI

MIGRÂNEA E DISAUTONOMIA: EXACERBAÇÃO NA FASE ICTAL E
ASSOCIAÇÃO COM DEPRESSÃO, SINTOMAS DE TRONCO CEREBRAL E
PROCESSAMENTO SENSITIVO ALTERADO

CURITIBA

2021



MARCO ANTONIO TAKASHI UTIUMI

MIGRÂNEA E DISAUTONOMIA: EXACERBAÇÃO NA FASE ICTAL E
ASSOCIAÇÃO COM DEPRESSÃO, SINTOMAS DE TRONCO CEREBRAL E
PROCESSAMENTO SENSITIVO ALTERADO

Dissertação apresentada ao programa de Pós-Graduação em Medicina Interna e Ciências da Saúde do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre.

Orientador: Prof. Dr. Elcio Juliato Piovesan

CURITIBA
2021

U89

Utiumi, Marco Antonio Takashi

Migrânea e disautonomia: exacerbação na fase ictal e associação com depressão, sintomas de tronco cerebral e processamento sensitivo alterado [recurso eletrônico] / Marco Antonio Takashi Utiumi. – Curitiba, 2021.

Dissertação (mestrado) – Universidade Federal do Paraná, Setor de Ciências da Saúde, Programa de Pós-Graduação Medicina Interna e Ciências da Saúde, 2021.

Orientador: Elcio Juliato Piovesan.

Bibliografia: p. 49-53.

1. Transtornos de enxaqueca. 2. Doenças do sistema nervoso autônomo. 3. Depressão. 4. Tronco encefálico. I. Universidade Federal do Paraná. II. Piovesan, Elcio Juliato. III. Título.

NLMC: WL 344

Catálogo na fonte elaborada pelo Sistema de Bibliotecas da UFPR,
Biblioteca de Ciências da Saúde – SD, com os dados fornecidos pelo autor.
Bibliotecário: Francisco José Cordeiro CRB9/1734.

TERMO DE APROVAÇÃO

Os membros da Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação MEDICINA INTERNA E CIÊNCIAS DA SAÚDE da Universidade Federal do Paraná foram convocados para realizar a arguição da Dissertação de Mestrado de **MARCO ANTONIO TAKASHI UTIUMI** intitulada: **"MIGRÂNEA E DISAUTONOMIA: EXACERBAÇÃO NA FASE ICTAL E ASSOCIAÇÃO COM DEPRESSÃO, SINTOMAS DE TRONCO CEREBRAL E PROCESSAMENTO SENSITIVO ALTERADO."**, sob orientação do Prof. Dr. ELCIO JULIATO PIOVESAN, que após terem inquirido o aluno 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, 26 de Novembro de 2021.

Assinatura Eletrônica

26/11/2021 11:35:03.0

ELCIO JULIATO PIOVESAN

Presidente da Banca Examinadora

Assinatura Eletrônica

02/12/2021 06:50:17.0

MARCELO MORAES VALENÇA

Avaliador Externo (UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO)

Assinatura Eletrônica

27/11/2021 07:57:39.0

ROSANA HERMINIA SCOLA

Avaliador Interno (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ)

Dedico esta dissertação à minha família. Ao meu pai, Akito, pelo exemplo e disciplina. À minha mãe, Junko, pelo ensinamento e humanidade. A ambos pelo seu sacrifício. Ao meu irmão, Carlos, pelo companheirismo, amizade e contrapontos.

AGRADECIMENTOS

Agradeço o professor Elcio Juliato Piovesan, pela orientação de qualidade, pela disponibilidade de valor, pela confiança nem sempre justificada de minha parte, pela paciência necessária e pela amizade inestimável.

Agradeço os alunos de graduação João Guilherme Bochnia Küster, Bin Cheng Tan, Eldislei Mito, Gabriel Eduardo Faria Colombani, Keryn Sporh Godk, Luiz Carlos Canalli Filho, Maria Luiza dos Santos e Nikolai José Eustátios Kotsifas pelo companheirismo, auxílio no trabalho de campo e apresentações dos frutos deste trabalho nos congressos e periódicos.

Agradeço o coordenador do Setor de Cefaleias e Dor do Serviço de Neurologia do HC-UFPR, Pedro André Kowacs, por permitir a condução deste trabalho na unidade sob sua responsabilidade.

Agradeço a professora Maira Mitsue Mukai Neguishi por nos permitir conduzir o recrutamento de controles no Serviço de Dermatologia do HC-UFPR.

Agradeço as pessoas que dedicaram parte do seu valioso tempo participando desta pesquisa. Em especial, aos indivíduos que tiveram a generosidade extrema de participar como controles neste estudo.

Agradeço os pacientes que sofrem, muitas vezes silenciosamente, de migrânea e que nos concedem a oportunidade de tratá-los.

“... os erros mais graves não são fruto de respostas erradas; o verdadeiro perigo está em não fazer as perguntas certas.”

Peter Drucker

RESUMO

A migrânea é caracterizada por sintomas álgicos e não álgicos. Muitos deste último grupo estão sob o controle autonômico. Porém, a inter-relação entre migrânea e disautonomia ainda é controversa. A maioria dos estudos empregou testes autonômicos de limitada disponibilidade em amostras relativamente pequenas. O desenvolvimento do *Composite Autonomic Symptom Score* (COMPASS) 31 permite o seu emprego como um substituto a estes testes em amostras maiores. Este instrumento permite a avaliação de seis domínios: intolerância ortostática (IO), vasomotor (VM), secretomotor (SM), gastrointestinal (GI), vesical e pupilomotor (PM). Entretanto, os estudos que aplicaram o COMPASS-31 em pacientes com migrânea ainda são de limitado tamanho, ajustam poucos confundidores e não consideram o fato do escore de alguns domínios comportarem-se como uma variável semicontínua. Este trabalho tem como objetivo explorar o efeito da migrânea sobre a gravidade dos sintomas autonômicos, empregando o COMPASS-31, em uma amostra de tamanho relevante incluindo tanto migrânea episódica (ME) quanto crônica (MC). Como um objetivo secundário, exploramos quais as características da migrânea melhor preveem o grau de disfunção autonômica. Um desenho caso-controle foi utilizado recrutando-se pacientes em três centros abrangendo os serviços público e privado. Informações sobre comorbidades, medicamentos de uso contínuo e sintomáticos foram coletadas para ajustes estatísticos. A presença de 44 sintomas nas fases premonitória e do ataque foram exploradas, classificando-os em seis grupos baseados na sua correlação neuroanatômica. Sintomas de ansiedade e depressão foram explorados pelas escalas *Generalized Anxiety Disorder-7* e *Patient Health Questionnaire-9* (PHQ-9), respectivamente. Recrutamos um total de 297 indivíduos dos quais 101 com ME, 116 com MC e 80 controles. Estes apresentaram escores menores em comparação com os migranosos em todos os domínios autonômicos exceto pelo escore VM que não diferiu entre os grupos controle e ME. O grupo MC apresentou valores superiores ao grupo ME no escore total e nos domínios IO, GI e PM. A análise multivariada demonstrou que o efeito da migrânea persistiu sobre os domínios IO, SM, GI e PM. Entretanto, o grupo MC manteve valores superiores ao do grupo ME apenas no domínio IO. Um modelo foi construído com o escore total do COMPASS-31 como variável dependente e incluindo apenas os grupos ME e MC. Cinco preditores demonstraram um efeito incremental sobre o escore: o número de sintomas de aura de tronco (tanto na fase premonitória quanto no ataque), de sintomas homeostáticos (no ataque), de sintomas de processamento sensitivo alterado (período premonitório) e o escore PHQ-9. Concluimos que a migrânea está associada à disautonomia, independentemente de confundidores. Os domínios IO, SM, GI e PM parecem ser mais consistentemente afetados. Os sintomas autonômicos parecem exacerbar na fase ictal. A gravidade dos sintomas depressivos, sintomas de tronco cerebral e de alteração do processamento sensitivo podem prever a intensidade da disautonomia em migranosos.

Palavras-chave: transtornos de enxaqueca; doenças do sistema nervoso autônomo; depressão; tronco encefálico.

ABSTRACT

Migraine is characterized by both headache and non-painful symptoms. Many of the latter group are under autonomic control. However, the interrelation between migraine and dysautonomia is still controversial. Most studies have employed autonomic function tests of limited availability in relatively small samples. The development of the Composite Autonomic Symptom Score (COMPASS) 31 allows its use as a surrogate for these tests in larger samples. This instrument enables the assessment of six domains: orthostatic intolerance (OI), vasomotor (VM), secretomotor (SM), gastrointestinal (GI), bladder, and pupillomotor (PM). However, studies that have applied the COMPASS-31 in patients with migraine are still limited in size, adjust for few confounders, and do not consider the fact that the score of some domains behaves as a semi-continuous variable. The aim of this study is to explore the effect of migraine on the severity of the autonomic symptoms, using the COMPASS-31, in a larger sample including both episodic (EM) and chronic migraineurs (CM). As a secondary objective, we explored what migraine features best predict the autonomic dysfunction. A case-control design was used recruiting patients at three centers spanning both the public and the private services. Information on comorbidities, long-term use medications, and drugs used for symptomatic relief was collected for statistical adjustment. The presence of 44 symptoms in the premonitory and attack phases were explored, classifying them into six groups based on their neuroanatomical correlation. Symptoms of anxiety and depression were explored by the Generalized Anxiety Disorder-7 and Patient Health Questionnaire-9 (PHQ-9) scales, respectively. We recruited a total of 297 subjects of whom 101 with EM, 116 with CM, and 80 controls. The latter showed lower scores compared to the migraineurs in all autonomic domains except for the VM score, which did not differ between the control and EM groups. Subjects with CM presented higher values than those with EM in the total score and in the OI, GI, and PM domains. Multivariate analysis showed that the effect of migraine persisted on OI, SM, GI and PM domains. However, the CM group maintained higher values than the ME group only in the OI domain. A model was built with the total COMPASS-31 score as the dependent variable and including only the EM and CM groups. Five predictors showed an incremental effect on the score: the number of brainstem aura symptoms (both in the premonitory phase and in the attack), homeostatic symptoms (attack phase), altered sensory processing symptoms (premonitory period), and the PHQ-9 score. Migraine is associated with dysautonomia, independent of confounders. The OI, SM, GI, and PM domains seem to be more consistently affected. Autonomic symptoms seem to exacerbate in the ictal phase. The severity of depressive symptoms, brainstem symptoms, and altered sensory processing may predict the intensity of dysautonomia in migraineurs.

Keywords: migraine disorders; autonomic nervous system diseases; depression; brain stem.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

FIGURA 1 – FASES DA MIGRÂNEA	16
FIGURA 2 – DISTRIBUIÇÃO DOS ESCORES COMPASS-31	26
FIGURA 3 – SELEÇÃO DE VARIÁVEIS PARA OS MODELOS	27
FIGURA 4 – ESCORE PONDERADO TOTAL COMPASS-31 ESTRATIFICADO POR GRUPO	30
FIGURA 5 – MODELO PARA O ESCORE TOTAL PONDERADO COMPASS-31 ...	38
FIGURA 6 - CORRELAÇÃO ENTRE O ESCORE COMPASS-31 E AS VARIÁVEIS EXPLICATIVAS	39

LISTA DE TABELAS

TABELA 1 – CLASSIFICAÇÃO DOS SINTOMAS PREMONITÓRIOS E DA FASE DO ATAQUE.....	24
TABELA 2 – CARACTERÍSTICAS GERAIS ESTRATIFICADAS SEGUNDO O GRUPO DIAGNÓSTICO	28
TABELA 3 – ESCORES PONDERADOS COMPASS-31.....	31
TABELA 4 – EFEITO DO GRUPO DIAGNÓSTICO SOBRE OS ESCORES COMPASS-31	33
TABELA 5 – A INFLUÊNCIA DE VARIÁVEIS DA MIGRÂNEA SOBRE A DISAUTONOMIA.....	35
TABELA 6 – MODELOS PARA O ESCORE TOTAL DO COMPASS-31 EM MIGRANOSOS.....	37

LISTA DE SIGLAS

CEP	– Comitê de Ética em Pesquisa
CMT	– Doença de Charcot-Marie-Tooth
COMPASS-31	– <i>Composite Autonomic Symptom Score 31</i>
CPTP	– Cefaleia Pós-traumática Persistente
DP	– Desvio Padrão
ESS	– <i>Epworth Sleepiness Scale</i>
GAD-7	– Escala de Ansiedade 7-item <i>Generalized Anxiety Disorder</i>
GBD	– Estudo <i>Global Burden of Diseases, Injuries, and Risk Factors</i>
GI	– Gastrointestinal
HO	– Hipotensão Ortostática
IC	– Intervalo de Confiança
ICHD-3	– <i>International Classification of Headache Disorders, 3rd edition</i>
IHS	– <i>International Headache Society</i>
IIQ	– Intervalo Interquartil
IMC	– Índice de Massa Corporal
IO	– Intolerância Ortostática
MA	– Migrânea com Aura
MC	– Migrânea Crônica
ME	– Migrânea Episódica
MIDAS	– Escala <i>Migraine Disability Assessment</i>
MLG	– Modelo Linear Generalizado
MO	– Migrânea sem Aura
MP	– Mudança Percentual
NA	– Noradrenalina
OIQ	– <i>Orthostatic Intolerance Questionnaire</i>
OR	– <i>Odds Ratio</i>
PHQ-9	– Escala de Depressão 9-item <i>Patient Health Questionnaire</i>
PM	– Pupílo motor
SM	– Secretomotor
SNM	– Síncope Neuralmente Mediada
SNA	– Sistema Nervoso Autônomo

STP	– Síndrome da Taquicardia Postural
TCE	– Traumatismo Cranioencefálico
TCLE	– Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
V	– Vesical
VM	– Vasomotor

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	14
2 MIGRÂNEA: CONCEITOS E DEFINIÇÕES	15
3 O SISTEMA NERVOSO AUTÔNOMO E A MIGRÂNEA	18
4 OBJETIVOS	21
5 CASUÍSTICA E MÉTODOS	22
5.1 ASPECTOS ÉTICOS	22
5.2 DESENHO DO ESTUDO E CENTROS DE PESQUISA	22
5.3 POPULAÇÃO	22
5.4 DADOS COLETADOS	23
5.5 COMPASS-31	23
5.6 ANÁLISE ESTATÍSTICA	24
6 RESULTADOS	28
7 DISCUSSÃO	40
7.1 ACHADOS PRINCIPAIS	40
7.2 COMPARAÇÃO COM OUTROS ESTUDOS EXPLORANDO O COMPASS-31 NA MIGRÂNEA	40
7.3 SISTEMA NERVOSO CENTRAL E DISAUTONOMIA	41
7.4 DEPRESSÃO E DISAUTONOMIA	43
7.5 DISFUNÇÃO SIMPÁTICA NA MIGRÂNEA	44
7.6 PONTOS FORTES E LIMITAÇÕES	45
8 CONCLUSÕES	48
REFERÊNCIAS	49
APÊNDICE A – PARECER CEP	54
APÊNDICE B – TCLE	58
APÊNDICE C – COMORBIDADES E DISAUTONOMIA	62
APÊNDICE D – MEDICAMENTOS E DISAUTONOMIA	68
APÊNDICE E – DISTRIBUIÇÃO DO COMPASS-31 NOS MIGRANOSOS	73
ANEXO A – COMPASS-31	74
ANEXO B – MIDAS	80
ANEXO C – PHQ-9	81
ANEXO D – GAD-7	82
ANEXO E – ESS	83

1 INTRODUÇÃO

A migrânea, popularmente conhecida como enxaqueca, é uma doença comum e o estudo epidemiológico *Global Burden of Diseases, Injuries, and Risk Factors* estima sua prevalência mundial em cerca de 14,4% (GBD, 2018). O estudo destaca a migrânea como a segunda maior causa de incapacidade no mundo, atrás apenas da dor lombar. Entretanto, na população entre 15 a 49 anos, e, portanto, os anos mais produtivos, a migrânea assume a primeira posição (STEINER et al., 2018).

A cefaleia é a principal manifestação da migrânea e responde por boa parte desta incapacidade uma vez que é, por definição, de moderada a forte intensidade (IHS, 2018). Porém, sabe-se que sintomas associados não álgicos consistentemente acompanham a cefaleia e, frequentemente, precedem e/ou sucedem a fase álgica ou ictal (GIFFIN et al., 2003, 2016). Estas manifestações podem ser tão ou mais incapacitantes que a própria cefaleia. Completando o fardo subjacente à condição do migranoso, é reconhecido que este, no período livre da dor (interictal), apresenta alterações biológicas próprias (GOADSBY et al., 2017) e limitações adicionais (LAMPL et al., 2016).

Parte destas manifestações não álgicas, ictais ou não, representam disfunções do sistema nervoso autônomo (SNA). Estes sinais e/ou sintomas constituem, ao mesmo tempo, pistas para a compreensão da fisiopatologia da migrânea e oportunidades para a otimização do tratamento do migranoso.

Este trabalho busca caracterizar esta associação entre o SNA e a migrânea numa amostra de pacientes de Curitiba e região metropolitana. A seguir, introduzimos os conceitos fundamentais sobre a migrânea utilizados no decorrer do texto. O leitor mais familiarizado com o tema poderá avançar para a próxima sessão onde discutimos brevemente a interrelação entre o SNA e a migrânea. Por fim, apresentamos os objetivos, métodos, resultados, discussão e conclusão do estudo.

2 MIGRÂNEA: CONCEITOS E DEFINIÇÕES

As cefaleias são atualmente agrupadas e diagnosticadas segundo a terceira edição da *International Classification of Headache Disorders* (ICHD-3; IHS, 2018). Segundo esta convenção, uma cefaleia pode ser classificada, quanto à sua origem, em primária ou secundária. Se a investigação clínica identifica potenciais fatores causais para a cefaleia de um indivíduo (p. ex., trauma, infecção), ela é incluída nesta última classe. Do contrário, a cefaleia constitui o transtorno em si mesma recebendo a alcunha de “primária”.

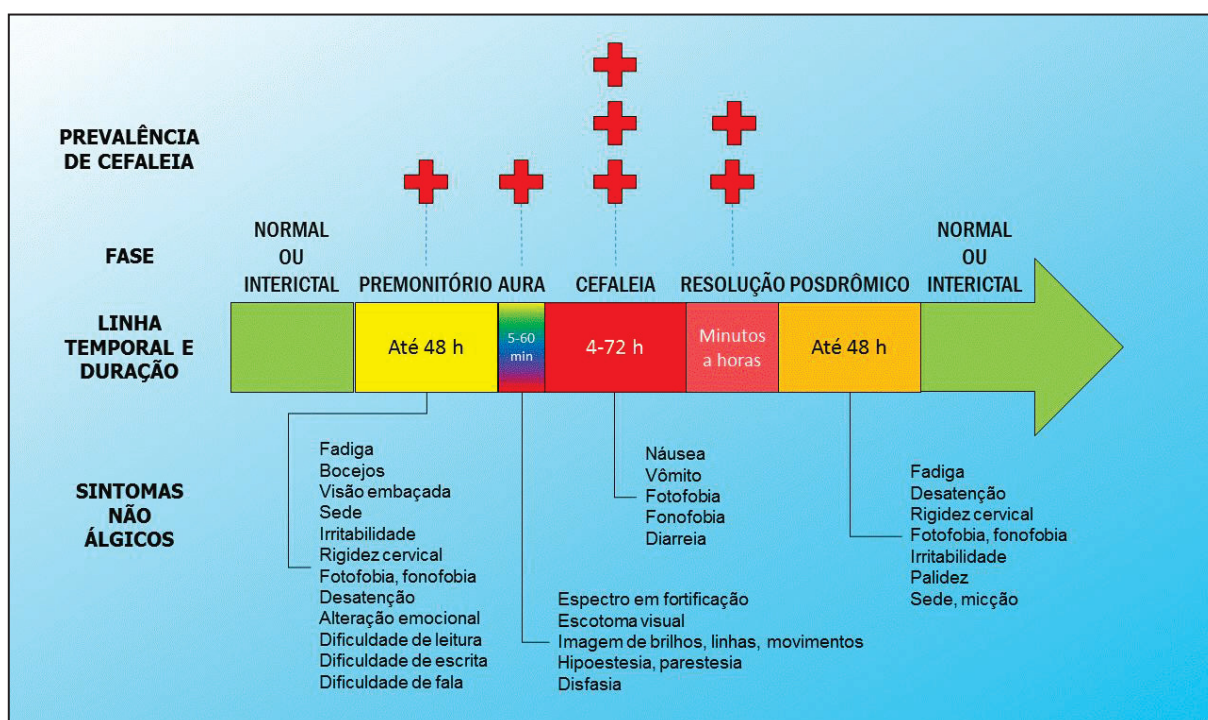
A migrânea, pela sua importância clínico-epidemiológica, é o principal transtorno deste grupo. Ela é caracterizada por ataques recorrentes (pelo menos cinco no último ano) e duradouros (quatro a 72 horas) de cefaleia geralmente unilateral, pulsátil, de moderada a forte intensidade (IHS, 2018). Costuma ser exacerbada por atividades físicas rotineiras e associar-se a náusea, vômito, fotofobia e/ou fonofobia. Estima-se que a prevalência de migrânea, na população adulta e no último ano, seja de aproximadamente 6% dos homens e 15-18% das mulheres (RASMUSSEN, 2006).

Uma minoria de migranosos, com prevalência anual estimada em torno de 4%, apresenta sintomas neurológicos focais transitórios precedendo ou ocorrendo concomitantemente à dor e sua condição é denominada migrânea com aura (MA) (CUTRER; OLESEN, 2006; RASMUSSEN, 2006). Estes sintomas costumam afetar a visão e, eventualmente, outras funções cerebrais como a sensibilidade e a linguagem. Mais raramente, indivíduos com MA manifestam sintomas cuja origem é atribuída ao tronco encefálico como, p. ex., vertigem e disartria, recebendo o diagnóstico de “migrânea com aura do tronco cerebral” (YAMANI; CHALMER; OLESEN, 2019). Entretanto, dois terços ou mais (RASMUSSEN, 2006) dos migranosos não apresenta a fase de aura e tem sua desordem classificada como “migrânea sem aura” (MO).

Mais especificamente, reconhecem-se até cinco fases (ZAGAMI; BAHRA, 2006) da migrânea (FIGURA 1):

- a) Fase premonitória;
- b) Aura;
- c) Cefaleia e sintomas associados;
- d) Fase de resolução da cefaleia; e
- e) Recuperação ou período posdrômico.

FIGURA 1 – FASES DA MIGRÂNEA



FONTE: O autor (2021).

NOTA: Cada sintoma de aura pode durar entre 5-60 min. Portanto, um indivíduo com aura visual e sensitiva pode ter uma duração desta fase de 10 minutos até duas horas.

A fase mais precoce da migração recebe o nome de “período premonitório” e, quando cuidadosamente registrado prospectivamente, é encontrado em 72% dos casos (GIFFIN et al., 2003). A resolução da cefaleia ocorre de forma gradual, frequentemente após o indivíduo adormecer ou vomitar (ZAGAMI; BAHRA, 2006). Migranosos que são seguidos com diários de sintomas podem, em cerca de 81% dos casos (GIFFIN et al., 2016), notar que algumas manifestações persistem apesar do fim da dor. Esta última fase da migração recebe o nome de “período posdrômico”.

Aproximadamente 3% dos migranosos (SCHER et al., 2003) evoluem para uma subforma progressiva denominada “migração crônica” (MC). Esta se caracteriza por uma frequência mensal ≥ 15 dias de cefaleia dos quais 8 mantêm características de dor migranosa (IHS, 2018). Tanto pacientes portadores de MA como MO podem evoluir para MC. A grande maioria dos pacientes, porém, apresenta a subforma não crônica denominada “migração episódica” (ME). Diversos fatores foram implicados neste processo de cronificação da ME para MC incluindo: predisposição genética, sexo feminino, obesidade, depressão, eventos estressores, baixo nível educacional,

alívio sintomático insuficiente e, principalmente, uso excessivo de medicação (MAY; SCHULTE, 2016).

3 O SISTEMA NERVOSO AUTÔNOMO E A MIGRÂNEA

Tanto a ME quanto a MC são caracterizadas por ataques de cefaleia e sintomas não álgicos. A náusea e o vômito são as manifestações mais conhecidas deste último grupo e ambos estão sob o controle do sistema nervoso autônomo (SNA). Este também é o caso de outras manifestações frequentemente encontradas nos migranosos como intolerância ortostática (QUBTY; KEDIA, 2016), gastroparesia (AURORA et al., 2021), síndrome dos vômitos cíclicos (MCABEE et al., 2020) e sintomas autonômicos cranianos (DANNO et al., 2020).

Alguns sinais e sintomas de natureza autonômica são prevalentes no período premonitório (FIGURA 1): bocejo (27,8%), sede (26%), náusea/vômito (23,5%), tontura (22,9%), fome (18,2%), palidez facial (17,6%) e micção (16,2%) (GIFFIN et al., 2003). Esta primeira fase da expressão da migrânea oferece-nos pistas sobre os mecanismos iniciais da doença, implicando locais neuroanatômicos específicos como o hipotálamo, a substância cinzenta periaquedutal e o locus coeruleus (KARSAN; GOADSBY, 2018). Não surpreende que estas mesmas estruturas participem do controle central autonômico (BENARROCH, 2020).

Num contexto mais amplo, a migrânea pode ser considerada uma desordem autonômica funcional à semelhança de condições como a síndrome da taquicardia postural (STP), a síncope neuralmente mediada (SNM, ou síncope reflexa), a cistite intersticial e a síndrome do intestino irritável (CHELIMSKY; CHELIMSKY, 2021).

A interação entre a migrânea e o SNA tem sido elegantemente explorada através da utilização de ferramentas especializadas disponíveis em laboratórios de disautonomia (CAMBRON et al., 2014; CORTELLI et al., 1991; CORTEZ; MILLSAP; BRENNAN, 2021; MATEI et al., 2015; ZHANG et al., 2021). Costuma-se controlar o confundimento originado do uso de medicamentos (geralmente suspendendo-se o uso de drogas com potencial ação sobre o SNA) (MATEI et al., 2015; ZHANG et al., 2021) e comorbidades (excluindo-se pessoas com doenças potencialmente confundidoras) (CORTELLI et al., 1991; CORTEZ; MILLSAP; BRENNAN, 2021; MATEI et al., 2015; ZHANG et al., 2021). Entretanto, os resultados destes estudos são inconsistentes e contraditórios (CORTELLI, 2012).

Recentemente, Miglis realizou uma extensa revisão da literatura e sumariza três tendências que identificou (MIGLIS, 2018):

- a) indivíduos com MA expressam disfunções do SNA mais significativas do que aqueles com MO;
- b) a atividade parassimpática é menos afetada do que o sistema simpático no período interictal; e
- c) há uma hipofunção simpática no período interictal e um aumento da resposividade simpática durante o período ictal.

Contudo, o autor reconhece que os resultados de estudos controlados são conflitantes e que são necessários outros com amostras maiores.

As ferramentas especializadas utilizadas nestes estudos, especialmente os testes de função autonômica, são a melhor forma de diagnosticar e quantificar a disautonomia (TREISTER et al., 2015). Contudo, os seus requisitos e sua disponibilidade limitada tornam difícil a realização de estudos em amostras maiores e, como resultado, as respostas dos questionários baseados em sintomas podem ser utilizadas como variáveis substitutas (TREISTER et al., 2015).

O *Composite Autonomic Symptom Score* (COMPASS) 31 é uma ferramenta simples, eficiente, estatisticamente robusta e suficientemente abrangente que avalia os sintomas relevantes para o SNA (SLETTEN et al., 2012). Ele fornece sub pontuações para seis domínios autonômicos (intolerância ortostática, IO; vasomotor, VM; secretomotor, SM; gastrointestinal, GI; vesical, V; e pupilomotor, PM) com valores mais elevados representando sintomas mais graves. Em pacientes com polineuropatia de pequenas fibras, o questionário COMPASS-31 mostrou uma excelente validade interna e confiabilidade teste-reteste, além de uma validade convergente média a forte com testes objetivos de função autonômica (TREISTER et al., 2015). Esta ferramenta foi empregada para a exploração da disautonomia em outras condições como esclerose múltipla (VIEIRA et al., 2015), atrofia de múltiplos sistemas (MARTINEZ et al., 2020) e doença de Charcot-Marie-Tooth (CMT) (SECCHIN et al., 2020).

Howard e cols. avaliaram os resultados do COMPASS-31 naqueles com cefaleia pós-traumática persistente (CPTP, atribuída a lesão cefálica leve) e compararam-nos com os resultados de migranosos e controles saudáveis (HOWARD et al., 2018). Aqueles apresentaram sintomas autonômicos mais graves do que estes, sendo os domínios IO, SM, GI e PM significativamente diferentes. O estudo recrutou um número limitado de participantes (CPTP, n=56; migrânea, n=30; controles, n=36) e a análise foi ajustada para frequência e duração da cefaleia. No entanto, os autores

advertiram que as comorbilidades e os medicamentos poderiam ter impacto nos sintomas autonômicos.

Isto foi posteriormente confirmado por Ruška e cols. que demonstraram que os participantes que tomavam medicamentos que interferiam no SNA apresentavam piores pontuações no COMPASS-31 nos domínios IO, VM, SM e GI (RUŠKA et al., 2018). Além disso, Vieira e cols. mostraram que, ao estratificar casos e controles sem ajustes estatísticos, algumas diferenças nas pontuações entre os grupos podem não ser estatisticamente significativas (VIEIRA et al., 2015).

Mais recentemente, Cortez e cols. compararam o COMPASS-31 de pessoas com STP (n=30) com aqueles com MC (n=30) e controles sem cefaleia (n=20) (CORTEZ; MILLSAP; BRENNAN, 2021). Novamente, o grupo MC apresentou pontuações mais elevadas do que os controles nos domínios PM, GI e IO.

4 OBJETIVOS

O objetivo deste estudo é avaliar as manifestações autonômicas atribuíveis à migrânea em sua forma episódica ou crônica. Como um objetivo secundário, exploramos quais as características clínicas e demográficas, na subpopulação migranosa, melhor preveem a intensidade desta disfunção autonômica.

5 CASUÍSTICA E MÉTODOS

5.1 ASPECTOS ÉTICOS

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná (CAAE: 87998518.8.0000.0096, APÊNDICE A – PARECER CEP). O termo de consentimento livre e esclarecido foi obtido de todos os participantes antes da coleta dos dados (APÊNDICE B – TCLE).

5.2 DESENHO DO ESTUDO E CENTROS DE PESQUISA

Empregamos um desenho caso-controle comparando três grupos: migrânea crônica (MC), migrânea episódica (ME) e indivíduos sem cefaleia clinicamente significativa no ano anterior (controles). Este é um estudo multicêntrico que envolveu três unidades: um centro de saúde de nível terciário que serve exclusivamente o sistema de saúde público (Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná) e dois ambulatorios na mesma região metropolitana que servem o sistema de saúde privado. Todas as unidades de saúde tinham serviços dedicados de Neurologia e Dermatologia.

5.3 POPULAÇÃO

Todos os sujeitos de pesquisa consecutivos foram convidados a participar se: (1) tivessem um diagnóstico de ME ou MC (associado ou não ao uso excessivo de medicamentos) de acordo com a ICHD-3; (2) apresentassem uma história de migrânea nos últimos seis meses; (3) não tivessem limitações para fornecer informações; (4) não apresentassem nenhuma condição associada que pudesse tornar o diagnóstico de migrânea incerto (p. ex., câncer ativo); e (5) tivessem registros médicos completos. Os acompanhantes, funcionários e pacientes dos serviços de Dermatologia sem cefaleia foram convidados a participar como controles. Todos os participantes foram submetidos a um exame de diagnóstico por um neurologista. As entrevistas foram realizadas utilizando um questionário semi-estruturado durante um período sem cefaleia e ocorreram entre agosto de 2018 e janeiro de 2020.

5.4 DADOS COLETADOS

Os dados demográficos, as informações clínicas e as características da migrânea foram sumarizados utilizando estatística descritiva.

Consideramos a presença de comorbidades e o uso de medicamentos como importantes confundidores. Classificamos cada associação de comorbidades com sintomas autonômicos em três níveis: forte, fraco e nenhum/desprezível (APÊNDICE C – COMORBIDADES E DISAUTONOMIA). Para classificar os medicamentos de uso contínuo e os sintomáticos, verificamos cada bula (APÊNDICE D – MEDICAMENTOS E DISAUTONOMIA). Se um sintoma era muito comum (p. ex., prevalência $\geq 10\%$) nas pessoas que tomam o medicamento, a associação foi considerada forte. Uma prevalência mais baixa (p. ex., 1-10%) foi considerada uma associação mais branda. Para explorar uma interação potencial entre o medicamento sintomático e a frequência da sua tomada, registramos também o seu consumo mensal em três níveis: <10 dias, 10-14 dias e >14 dias por mês.

Exploramos a presença de 44 sintomas em um ataque típico de migrânea e nas 72 h que o precedem (considerados como sintomas premonitórios). Os sintomas eram apresentados numa ordem aleatória para cada participante e foram agrupados em seis domínios com base, em parte, na classificação neuroanatômica apresentada por Karsan (KARSAN; BOSE; GOADSBY, 2018) (TABELA 1). A presença de tontura foi também solicitada para diferenciá-la de outros sintomas mais específicos (p. ex., vertigem, hipotensão) mas não foi considerada na análise final.

O impacto da cefaleia foi mensurado pela escala *Migraine Disability Assessment* (ANEXO B – MIDAS) (FRAGOSO, 2002; STEWART et al., 2001). Sintomas de depressão e ansiedade foram quantificados utilizando o *Patient Health Questionnaire-9* (ANEXO C – PHQ-9) (KROENKE; SPITZER; WILLIAMS, 2001) e a escala *Generalized Anxiety Disorder-7* (ANEXO D – GAD-7) (SPITZER et al., 2006), respectivamente. A sonolência excessiva diária foi quantificada pela *Epworth Sleepiness Scale* (ANEXO E – ESS) (BERTOLAZI et al., 2009; JOHNS, 1991).

5.5 COMPASS-31

O questionário COMPASS-31 é composto por 31 questões que dão origem a escores de seis domínios autonômicos (intolerância ortostática, IO; vasomotor, VM;

secretomotor, SM; gastrointestinal, GI; vesical, V; e pupilomotor, PM). O escore total, indicando o grau de falência autonômica, é derivado da soma dos seis valores após ajustes realizados de forma que o valor final fique dentro dos limites entre 0 a 100. O peso de cada domínio é baseado na sua importância relativa sobre a expressão da falência autonômica (SLETTEN et al., 2012). Empregamos a tradução em português desta ferramenta (ANEXO A – COMPASS-31) (VIEIRA et al., 2015).

TABELA 1 – CLASSIFICAÇÃO DOS SINTOMAS PREMONITÓRIOS E DA FASE DO ATAQUE

Grupo (número de sintomas)	Sintomas
Prejuízo cognitivo-comportamental (n=6)	Hiperatividade, discognição, inatenção, fadiga, sintomas depressivos, irritabilidade
Alterações homeostáticas (n=10)	Constipação, urgência urinária, hiperfagia, polidipsia, hipertensão, hipotensão, diarreia, bocejos, palidez, hiporexia
Sintomas migranosos não dolorosos / processamento sensitivo alterado (n=7)	Náusea, vômito, fotofobia, fonofobia, osmofobia, alodinia tátil, rigidez de nuca
Sintomas de aura típica (cortical) (n=6)	Sintomas visuais negativos e positivos, sintomas sensitivos negativos e positivos, disfasia fluente e não fluente
Sintomas de aura de tronco encefálico (n=7)	Disartria, vertigem, zumbido, hipoacusia, diplopia, ataxia, rebaixamento do nível de consciência
Sintomas autonômicos cranianos (n=8)	Hiperemia conjuntival, lacrimejamento, congestão nasal, rinorreia, edema palpebral, sudorese facial, miose, ptose

FONTE: Adaptada de KARSAN, BOSE e GOADSBY (2018).

NOTA: A presença destes sintomas em um típico ataque de migrânea e nas 72 h que o precedem foi exporada.

LEGENDA: n: número de itens.

5.6 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Todas as análises foram realizadas utilizando o software R (versão 4.0.2) (R CORE TEAM, 2020) e as etapas de visualização de dados empregaram o pacote ggplot2 (WICKHAM, 2016). O teste de Shapiro-Wilk e gráficos quantil-quantil foram utilizados para verificar a condição de normalidade e, consequentemente, os dados foram resumidos como média $\pm$ desvio padrão, mediana (intervalo interquartil) ou contagem (proporção percentual).

Para analisar as diferenças entre os grupos diagnósticos (controle, ME e MC), foi utilizado o teste ANOVA com um fator (teste de Kruskal-Wallis quando os pressupostos da ANOVA não foram cumpridos) para variáveis contínuas. Os testes qui-quadrado ou Fisher foram utilizados para variáveis categóricas. Para a análise post-hoc, foi utilizado o teste de Tukey ou o teste de Dunn ajustado com o método de

Holm para variáveis contínuas. A modelagem de regressão foi utilizada para covariáveis categóricas.

Construímos modelos multivariados com cada domínio COMPASS-31 como a variável dependente. Foram explorados três tipos de modelos:

- a) regressão simples (*ordinary least squares*, OLS);
- b) log-normal; e
- c) linear generalizado utilizando a distribuição gama e uma função de ligação logarítmica.

Um destes três modelos foi selecionado com base no critério de informação de Akaike corrigido.

Entretanto, o esquema de pontuação do COMPASS-31 pode fazer com que alguns domínios apresentem um excesso de zeros, o que é interpretado como a ausência de sintomas para este domínio (VIEIRA et al., 2015). Uma variável contínua com uma função massa de probabilidade em zero é conhecida como uma variável semicontínua (MIN; AGRESTI, 2002). Os escores para os domínios IO, VM, SM e V apresentaram uma alta prevalência de zeros (FIGURA 2) e um modelo em duas partes foi então empregado para analisá-los. Esta é uma estratégia simples de estimar e interpretar quando lidamos com este tipo de variável e constitui-se de (MIN; AGRESTI, 2002; NEELON; O'MALLEY; SMITH, 2016):

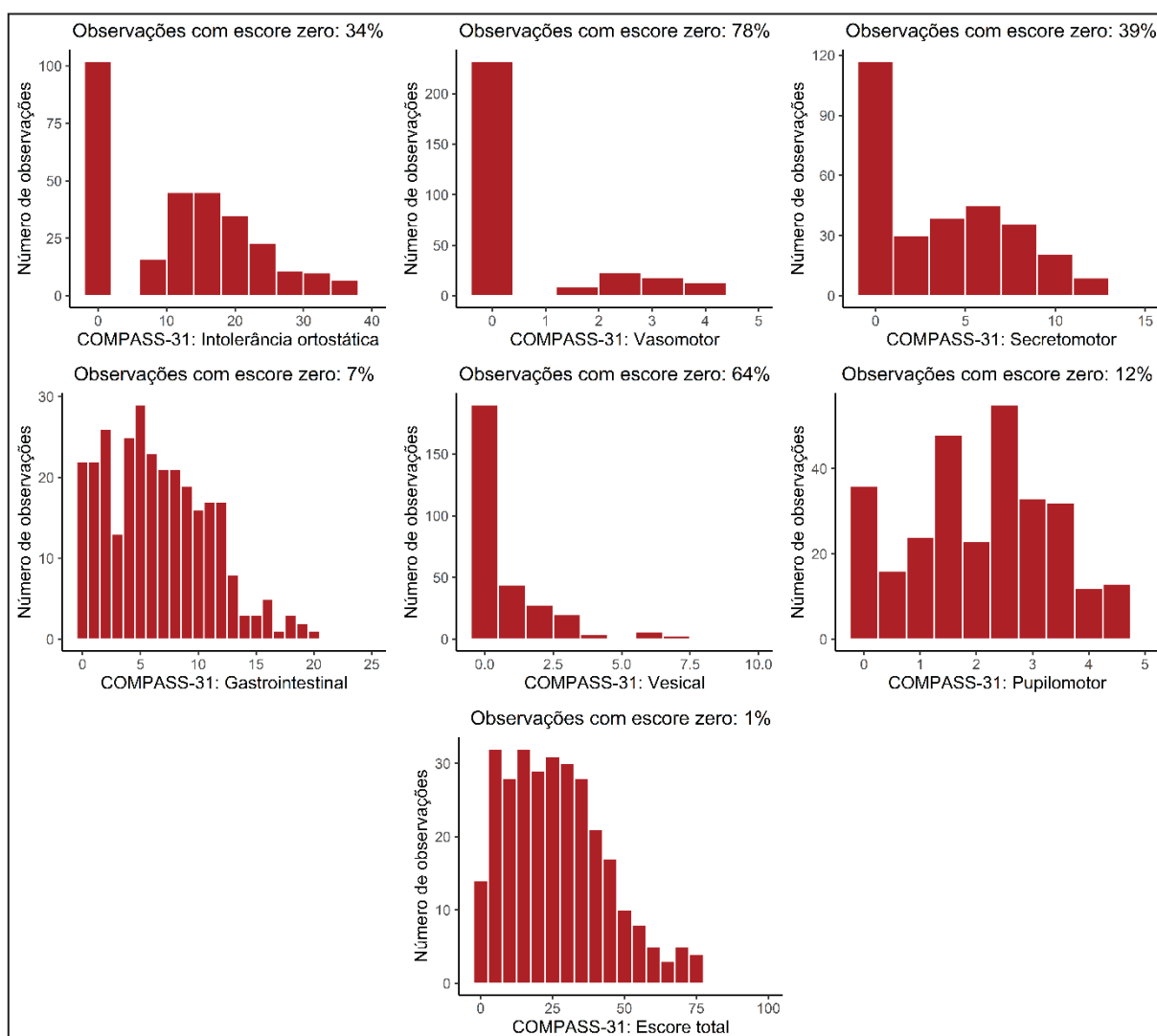
- a) primeira parte (binária): associada com a probabilidade de expressar um sintoma autonômico (de qualquer intensidade); e
- b) segunda parte (contínua): associada com a intensidade daquele sintoma apenas no subgrupo que o expressa.

Na prática, para a primeira parte, construímos um modelo de regressão binomial com toda a amostra e, para a segunda parte, selecionamos apenas aqueles com um escore maior que zero e escolhemos um dos três modelos para variáveis contínuas como descrito acima.

Para estimar o efeito da migrânea sobre a disautonomia, ajustamos inicialmente os modelos para quatro confundidores:

- a) Gênero;
- b) Comorbidade;
- c) Medicamento de uso contínuo; e
- d) Medicação sintomática.

FIGURA 2 – DISTRIBUIÇÃO DOS ESCORES COMPASS-31



FONTE: O autor (2021).

NOTA: Histogramas da distribuição dos escores COMPASS-31 estratificados por domínio autonômico e escore total. Acima de cada gráfico está indicada a prevalência de indivíduos que não apontaram sintomas autonômicos para aquele domínio e, portanto, pontuaram zero.

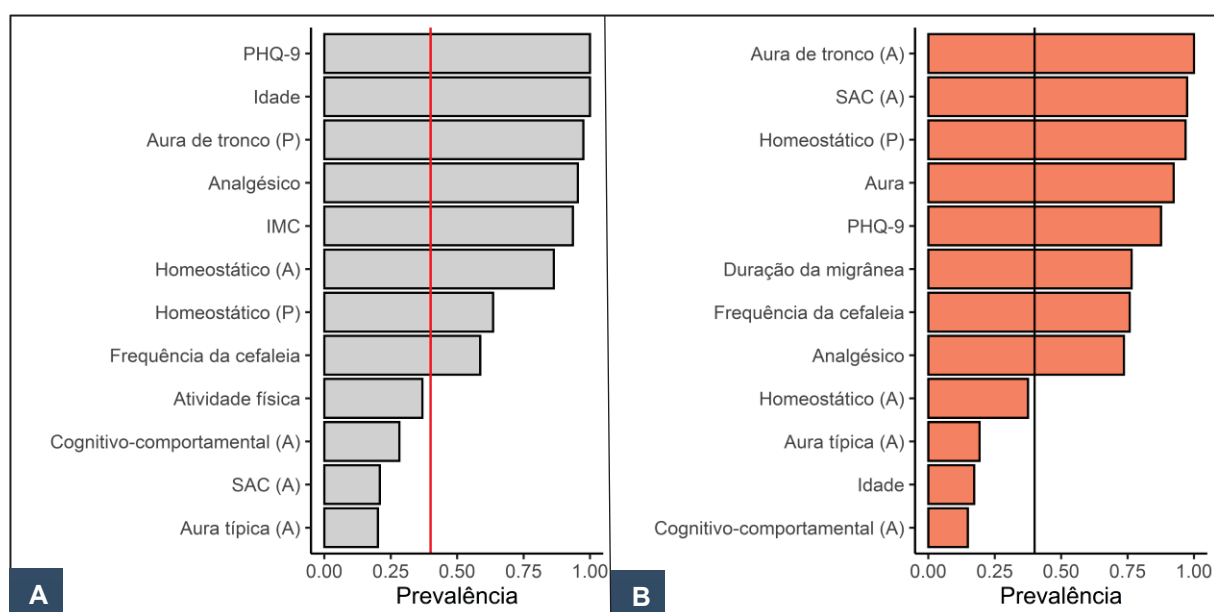
Se a inclusão da frequência da tomada da medicação sintomática, seja como um efeito principal ou um termo de interação, aprimorasse o modelo, incluíamos esta quinta variável.

Posteriormente, exploramos também outras variáveis clínicas e sócio-demográficas. Para isso, empregamos como estratégia de seleção de variáveis um algoritmo exaustivo utilizando o pacote glmulti (CALCAGNO, 2020). Este processo explora todas as combinações de variáveis (efeitos principais), garantindo que selecionamos o subconjunto de variáveis que melhor se ajusta ao valor do COMPASS-31 na nossa amostra.

Entretanto, a construção do modelo final do escore total do COMPASS-31, incluindo todas as variáveis clínicas e sócio-demográficas, resultaria em uma quantidade proibitiva de combinações. Para esta etapa, consideramos apenas as variáveis mais relevantes na construção dos modelos de cada domínio. A FIGURA 3 ilustra parte do processo.

Para a avaliação da correlação bivariada empregamos o método de Spearman. Todos os testes foram realizados a um nível de significância de 0,05. Nenhum cálculo para o tamanho da amostra foi realizado de antemão.

FIGURA 3 – SELEÇÃO DE VARIÁVEIS PARA OS MODELOS



FONTE: O autor (2021).

NOTA: Na etapa final, construímos um modelo para o escore total do COMPASS-31 empregando, para isso, variáveis sócio-demográficas e relacionadas à migrânea. Consideramos para esta etapa somente as variáveis que se mostraram relevantes para os modelos de cada um dos domínios do COMPASS-31 ajustados anteriormente. A figura exemplifica o caso do domínio de intolerância ortostática (IO). Para este domínio, o algoritmo exaustivo de seleção explorou todas as combinações de 24 variáveis explicativas, ou seja, um universo de mais de 16 milhões de combinações (mais precisamente 2^{24}). Selecionamos os 500 melhores modelos e verificamos quais foram as variáveis explicativas mais prevalentes. Aquelas que integraram >40% (indicado pela linha vertical) destes modelos foram incluídas na etapa de seleção do modelo do escore total. Como o modelo para a IO era constituído de duas partes, a avaliação foi feita em separado para a porção binomial (A) e contínua (B). Note que a importância das variáveis é diferente para cada parte.

LEGENDA: A: sintoma na fase do ataque de cefaleia; IMC: índice de massa corporal; P: sintoma do período premonitório; PHQ-9: *9-item Patient Health Questionnaire*; SAC: sintoma autonômico craniano.

6 RESULTADOS

Convidamos 361 pessoas dos quais 297 (82%) concordaram em participar e foram incluídos no estudo. Um total de 101 pacientes (34%) foram diagnosticados com ME e 116 (39%) com MC. O grupo de controle incluiu 80 (27%) participantes.

As características gerais de cada grupo são mostradas na TABELA 2. O grupo controle foi caracterizado por menos participantes do sexo feminino, maiores níveis de atividade física e menores probabilidades de parentes com migrânea e/ou cefaleia. Os sujeitos de pesquisa com MC apresentaram mais fatores de risco cardiovascular, escores MIDAS superiores e maior prevalência de tratamento preventivo e uso excessivo de medicamentos. Os escores GAD-7 e PHQ-9 acompanharam a gravidade da cefaleia com o grupo controle apresentando os escores mais baixos, o grupo MC os mais altos e o grupo ME valores intermediários.

TABELA 2 – CARACTERÍSTICAS GERAIS ESTRATIFICADAS SEGUNDO O GRUPO DIAGNÓSTICO (continua)

Variável	Controle (n=80)	Migrânea Episódica (n=101)	Migrânea Crônica (n=116)	Valor p*	Valor p (post hoc)*		
					C vs. ME	C vs. MC	ME vs. MC
Variáveis sociodemográficas							
Idade (anos)	41,9±13,8	38,4±12,4	40,8±12,5	0,179			
Cor da pele: branca	63 (78,8%)	83 (82,2%)	85 (73,3%)	0,281			
Gênero: feminino	58 (72,5%)	92 (91,1%)	104 (89,7%)	<0,001	0,002	0,003	0,722
Condições prévias e estilo de vida							
IMC (kg/m²)	25,2±4,76	25,8±5,15	26,6±5,97	0,184			
Risco CV: presente†	17 (21,3%)	33 (32,7%)	56 (48,3%)	<0,001	0,090	<0,001	0,020
Tabagismo passado ou atual	16 (20,0%)	17 (16,8%)	30 (25,9%)	0,256			
Consumo de álcool exagerado§	2 (2,5%)	0 (0%)	0 (0%)	0,072			
Uso de drogas ilícitas: nunca	76 (95,0%)	94 (93,1%)	113 (97,4%)	0,486			
Uso de drogas ilícitas: prévio	3 (3,8%)	6 (5,9%)	3 (2,6%)	-			
Uso de drogas ilícitas: atual	1 (1,3%)	1 (1,0%)	0 (0%)	-			
Atividade física adequada†	27 (33,8%)	21 (20,8%)	19 (16,4%)	0,015	0,052	0,006	0,404
Doenças familiares							
CV	74 (92,5%)	90 (89,1%)	109 (94,0%)	0,414			

TABELA 2 – CARACTERÍSTICAS GERAIS ESTRATIFICADAS SEGUNDO O GRUPO DIAGNÓSTICO (conclusão)

Variável	Controle (n=80)	Migrânea Episódica (n=101)	Migrânea Crônica (n=116)	Valor p*	Valor p (post hoc)*		
					C vs. ME	C vs. MC	ME vs. MC
Ansiedade e/ou depressão	45 (56,3%)	49 (48,5%)	71 (61,2%)	0,170			
Migrânea	16 (20,0%)	48 (47,5%)	54 (46,6%)	<0,001	<0,001	<0,001	0,886
Outra(s) cefaleia(s)	20 (25,0%)	39 (38,6%)	49 (42,2%)	0,040	0,054	0,014	0,587
Neurológico	20 (25,0%)	27 (26,7%)	32 (27,6%)	0,921			
Fatores neuropsicológicos							
Escore GAD-7	6,25±5,61	8,36±5,30	10,6±5,93	<0,001	0,035	<0,001	0,011
Escore PHQ-9	4 (7)	7 (7)	10 (9)	<0,001	0,007	<0,001	0,002
Escore ESS	6,39±4,59	6,59±4,49	6,49±4,82	0,957			
Características da cefaleia							
Duração da migrânea (anos)	NA	9 (15)	12,8 (17,2)	0,089			
Aura	NA	25 (24,8%)	30 (25,9%)	0,851			
Escore MIDAS	NA	19 (37)	56 (73,2)	<0,001			
Tratamento preventivo: nunca	NA	56 (55,4%)	31 (26,7%)	<0,001	NA	NA	Ref.
Tratamento preventivo: prévio	NA	19 (18,8%)	25 (21,6%)	-	NA	NA	0,022
Tratamento preventivo: atual	NA	26 (25,7%)	60 (51,7%)	-	NA	NA	<0,001
Uso excessivo de medicamentos	NA	24 (23,8%)	81 (69,8%)	<0,001			

FONTE: O autor (2021).

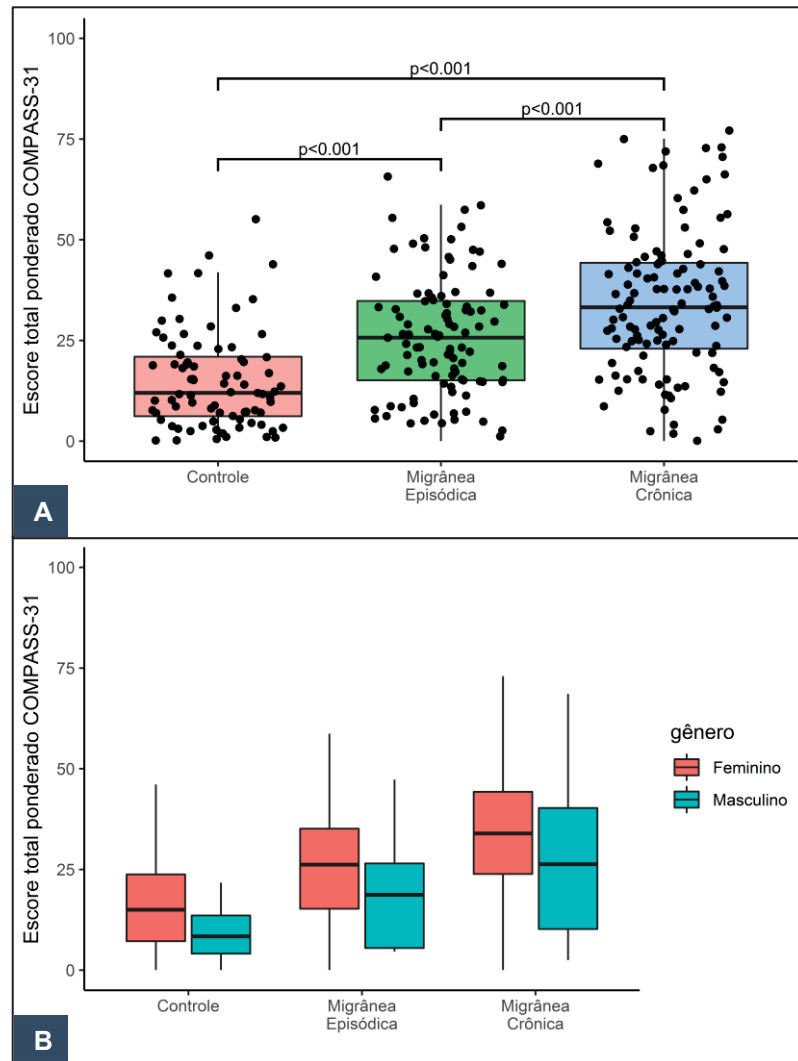
NOTA: Todos os dados são sumarizados como média ± desvio padrão, mediana (relação interquartil) ou contagem (frequência, %) de acordo com o tipo de variável e distribuição.

LEGENDA: * os valores p < 0,05 são indicados em negrito. † Pelo menos um dos seguintes: hipertensão, diabetes, dislipidemia, eventos cardiovasculares e eventos neurovasculares. ‡ Pelo menos 150 min de atividade física aeróbica de intensidade moderada ou 75 min de intensidade vigorosa por semana. § Pelo menos 28 g (homens) e 14 g (mulheres) de álcool por dia. C: controle. CV: cardiovascular. ESS: *Epworth sleepiness scale*. GAD-7: *7-item Generalized Anxiety Disorder*. IMC: índice de massa corporal. MC: migrânea crônica. ME: migrânea episódica. NA: não se aplica. PHQ-9: *9-item Patient Health Questionnaire*. Ref: grupo referência.

A pontuação ponderada do COMPASS-31 estratificada por grupo é apresentada na TABELA 3. O grupo controle apresentou escores mais baixos em todos os domínios quando contrastamos com o grupo ME e MC. A única exceção foi o domínio VM cujas pontuações não diferiram entre os grupos controle e ME. Em comparação com o grupo ME, aqueles com MC apresentaram valores mais altos para o escore total e para os domínios IO, GI e PM. A FIGURA 4 mostra os *boxplots* com

as pontuações totais de cada participante estratificadas por grupo e por gênero. Nota-se que o efeito do grupo sobre a disautonomia permanece independentemente do efeito do gênero.

FIGURA 4 – ESCORE PONDERADO TOTAL COMPASS-31 ESTRATIFICADO POR GRUPO



FONTE: O autor (2021).

NOTA: *Boxplots* para cada grupo diagnóstico e escore ponderado total COMPASS-31 (intervalo: 0-100). A) Cada ponto representa o escore de um participante com um efeito *jitter* a fim de evitar sobreposição. A comparação entre os grupos foi realizada com o teste de Tukey. B) A análise exploratória visual, estratificada também para gênero, sugere que o grupo diagnóstico exerce um efeito sobre a disautonomia independentemente do sexo do indivíduo. Portanto, o desbalanço de gênero entre os grupos não parece ser um fator impeditivo para os próximos passos da análise, contanto que ajustado.

TABELA 3 – ESCORES PONDERADOS COMPASS-31

Domínio COMPASS-31 (faixa dos escores)	Controle (n=80)		ME (n=101)		MC (n=116)		Valor p (post hoc)*			
	média±DP	mediana (IIQ) intervalo	média±DP	mediana (IIQ) intervalo	média±DP	mediana (IIQ) intervalo	Valor p*	C vs. ME	C vs. MC	ME vs. MC
Intolerância ortostática (0-40)	6,40±8,88	0 (12,0) 0-32,0	11,80±9,01	12,0 (20,0) 0-36,0	16,70±11,40	16,0 (16,0) 0-40,0	<0,001	<0,001	<0,001	0,001
Vasomotor (0-5)	0,31±0,88	0 (0) 0-4,2	0,65±1,32	0 (0) 0-5,0	0,91±1,51	0 (1,9) 0-5,0	0,011	0,254	0,008	0,132
Secretomotor (0-15)	2,24±3,01	0 (4,3) 0-10,7	3,94±3,92	4,3 (6,4) 0-12,9	5,10±4,19	6,4 (8,6) 0-12,9	<0,001	0,009	<0,001	0,068
Gastrointestinal (0-25)	4,21±3,86	2,7 (5,3) 0-18,7	6,46±4,16	6,2 (5,3) 0-17,9	8,16±4,50	8,0 (5,3) 0-20,5	<0,001	0,001	<0,001	0,009
Vesical (0-10)	0,44±0,94	0 (1,1) 0-5,6	0,93±1,34	0 (1,1) 0-6,7	1,16±1,95	0 (2,2) 0-8,9	0,025	0,038	0,042	0,775
Pupílmotor (0-5)	1,56±1,05	1,7 (1,3) 0-4,0	2,10±1,31	2,3 (2,0) 0-5,0	2,56±1,33	2,7 (2,0) 0-5,0	<0,001	0,010	<0,001	0,021
Escore total (0-100)	15,20±12,10	12,0 (14,7) 0-55,4	25,90±14,80	25,7 (19,7) 0-65,8	34,60±18,10	33,2 (21,3) 0-77,3	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001

FONTE: O autor (2021).

LEGENDA: * Valores p < 0.05 estão indicados em negrito. C: controle. DP: desvio padrão. IIQ: intervalo interquartil. MC: migração crônica. ME: migração episódica.

A estimativa do efeito do grupo (controle, ME ou MC) na pontuação COMPASS-31 para cada domínio está resumida na TABELA 4. Dois modelos são apresentados por domínio autônomo.

O primeiro modelo é ajustado para gênero, comorbidades, medicamentos de uso contínuo e sintomáticos. Nota-se que o grupo exerce algum efeito sobre a pontuação total do COMPASS-31 independentemente desses quatro confundidores. Há uma mudança percentual (MP) no escore total do COMPASS-31 de 73% (IC 95% 27-134%) para ME e 97% (IC 95% 44-170%) para MC em comparação com os controles. O escore total para os grupos ME e MC não diferiu. Um efeito semelhante é visto para o domínio GI e, para aqueles que apresentam algum sintoma autônomo, para os domínios VM e SM. Existe um efeito para o grupo MC sobre os domínios V e PM. Para os sintomas de IO, a condição de migrânea pode exercer algum efeito para definir sua presença, entretanto, apenas a condição MC tem algum efeito sobre sua intensidade.

O segundo modelo também considerou as variáveis mostradas na TABELA 2 (exceto aquelas para migrânea e doenças familiares) e explorou todas as suas combinações. Os resultados são, em sua maioria, concordantes com os primeiros modelos, exceto em dois domínios. O grupo MC apresentou uma probabilidade maior de qualquer sintoma VM. Para o domínio V, o grupo ME tinha uma probabilidade mais alta de qualquer sintoma enquanto o grupo MC, similar ao primeiro modelo, apresentava sintomas mais graves. Para a pontuação total, a MP foi um aumento de 45% (IC 95% 22-72%) para ME e 63% (IC 95% 37-93%) para MC em comparação com o grupo de controle.

Para interpretações específicas de acordo com o modelo e o domínio autônomo, consulte a nota explicativa da TABELA 4.

TABELA 4 – EFEITO DO GRUPO DIAGNÓSTICO SOBRE OS ESCORES COMPASS-31

(continua)						
Ajustes dos modelos	Estimativa 1 [IC 95%]	Estimativa 2 [IC 95%]	Estimativa 3 [IC 95%]	Estimativa 4 [IC 95%]	Estimativa 5 [IC 95%]	Estimativa 6 [IC 95%]
Intolerância ortostática						
Ajustado para 4 confundidores: duas partes (binomial + MLG gama)	1,12 [0,90;1,40]	1,37 [1,10;1,71]	1,22 [1,08;1,38]	2,96 [1,06;8,95]	4,50 [1,55;14,14]	1,52 [0,79;2,94]
Modelo preditivo (binomial: ajustado para comorbidades, idade, PHQ-9 e IMC; gama: ajustado para comorbidades e PHQ-9)	1,00 [0,86;1,16]	1,17 [1,01;1,36]	1,17 [1,04;1,32]	2,72 [1,37;5,49]	3,26 [1,60;6,79]	1,20 [0,60;2,41]
Vasomotor						
Ajustado para 4 confundidores: duas partes (binomial + MLG gama)	1,31 [1,03;1,68]	1,31 [1,02;1,66]	0,99 [0,84;1,17]	1,39 [0,54;3,72]	1,80 [0,71;4,75]	1,29 [0,67;2,51]
Modelo preditivo (binomial: ajustado para comorbidades; gama: ajustado para PHQ-9)	1,21 [0,98;1,49]	1,12 [0,91;1,37]	0,92 [0,79;1,08]	1,88 [0,84;4,48]	2,48 [1,16;5,69]	1,32 [0,69;2,53]
Secretomotor						
Ajustado para 4 confundidores: duas partes (binomial + MLG gamma)	1,40 [1,13;1,74]	1,58 [1,26;1,97]	1,13 [0,95;1,33]	2,14 [1,01;4,63]	2,26 [0,90;5,83]	1,06 [0,50;2,21]
Modelo preditivo (binomial: ajustado para atividade física, idade e PHQ-9; gama: ajustado para IMC)	1,36 [1,14;1,63]	1,56 [1,31;1,85]	1,14 [0,98;1,32]	1,61 [0,84;3,12]	1,58 [0,82;3,08]	0,98 [0,53;1,81]
Gastrointestinal						
Ajustado para 4 confundidores: MLG gama	1,46 [1,11;1,92]	1,73 [1,31;2,28]	1,18 [0,99;1,42]	NA	NA	NA
Modelo preditivo (ajustado para gênero, comorbidades e PHQ-9)	1,30 [1,07;1,58]	1,47 [1,21;1,79]	1,13 [0,95;1,35]	NA	NA	NA
Vesical						
Ajustado para 4 confundidores: duas partes (binomial + MLG gama)	1,31 [0,92;1,85]	1,69 [1,17;2,41]	1,29 [0,98;1,70]	2,01 [0,97;4,22]	1,31 [0,63;2,77]	0,65 [0,37;1,16]
Modelo preditivo (binomial: ajustado para idade, PHQ-9 e consumo de álcool; gama: ajustado para gênero e PHQ-9)	1,29 [0,94;1,75]	1,67 [1,22;2,27]	1,29 [1,01;1,66]	2,21 [1,11;4,51]	1,21 [0,60;2,51]	0,55 [0,30;1,00]

TABELA 4 – EFEITO DO GRUPO DIAGNÓSTICO SOBRE OS ESCORES COMPASS-31

Ajustes dos modelos		Estimativa 1 [IC 95%]	Estimativa 2 [IC 95%]	Estimativa 3 [IC 95%]	Estimativa 4 [IC 95%]	Estimativa 5 [IC 95%]	Estimativa 6 [IC 95%]
Pupilmotor							
Ajustado para 4 confundidores: OLS		0,39 [0,00;0,78]	0,50 [0,03;0,96]	0,11 [-0,27;0,49]	NA	NA	NA
Modelo preditivo (ajustado para medicamentos, idade e PHQ-9)		0,41 [0,05;0,76]	0,59 [0,22;0,95]	0,18 [-0,14;0,50]	NA	NA	NA
Escore total							
Ajustado para 4 confundidores: MLG gama		1,73 [1,27;2,34]	1,97 [1,44;2,70]	1,14 [0,95;1,37]	NA	NA	NA
Modelo preditivo (ajustado para gênero, comorbidade associada com sintomas de intolerância ortostática e PHQ-9)		1,45 [1,22;1,72]	1,63 [1,37;1,93]	1,12 [0,96;1,31]	NA	NA	NA

FONTE: O autor (2021).

LEGENDA: GAD-7: escala *7-item Generalized Anxiety Disorder*, IC: intervalo de confiança, IMC: índice de massa corporal, MLG: modelo linear generalizado, NA: não se aplica, OLS: *ordinary least squares*, PHQ-9: *9-item Patient Health Questionnaire*.

NOTA: Dois modelos são mostrados para cada domínio. O primeiro é ajustado para gênero, comorbidades, medicamentos de uso contínuo e sintomáticos. O segundo modelo também considera as variáveis da TABELA 2. Para os modelos em duas partes, primeiramente ajustamos uma regressão binomial para modelar a probabilidade de uma pontuação maior que zero no COMPASS-31. A estimativa 4 indica o *odds ratio* ajustado entre migração episódica (ME) e controles. Assim, considerando o primeiro modelo para a intolerância ortostática (IO), podemos concluir que as chances (*odds*, a razão entre a probabilidade do evento e a probabilidade do não evento) de algum sintoma de IO é, para o grupo ME, estimada em 2,96 vezes as chances do grupo controle (referência: 1,0), dado que as outras (quatro) variáveis se mantêm inalteradas. Assim, uma pessoa sem cefaleia, ao iniciar com migração, pode aumentar as chances de sofrer algum sintoma de IO em 196% ($2,96 - 1 = 1,96$). As estimativas 5 e 6 apresentam o valor para migração crônica (MC) versus controles e MC versus ME, respectivamente. Em segundo lugar, modelamos as pontuações maiores que zero do COMPASS-31. Para a regressão gama, a estimativa 1 mostra a razão das médias dos escores entre ME e controle. Considerando o primeiro modelo para a IO, concluímos que o grupo ME apresenta, em média, um escore estimado em 1,12 vezes o do grupo controle (referência: 1,0). Entretanto, o intervalo de confiança inclui o valor 1,0. Em outras palavras, um indivíduo sem cefaleia mas com sintomas de IO poderá, ao iniciar com migração, sofrer uma variação dos escores entre -10% ($0,90 - 1 = -0,10$) e 40% ($1,40 - 1 = 0,40$), com um grau de certeza de 95% e dado que as outras (quatro) variáveis se mantêm constantes. A estimativa 2 e 3 compara MC versus controle e MC versus ME, respectivamente. Para a regressão *ordinary least squares* (OLS), a estimativa 1 pode ser simplesmente interpretada como a diferença média na pontuação do COMPASS-31 entre ME e controle. Assim, para o primeiro modelo do domínio pupilmotor, a diferença entre os escores dos grupos ME e controle está, com um grau de certeza de 95% e mantendo-se as outras (quatro) variáveis inalteradas, entre 0,00 e 0,78 e, como este intervalo inclui o zero, a diferença não é estatisticamente significativa. A estimativa 2 compara MC e controle e a estimativa 3 compara MC e ME. Todas as diferenças estatisticamente significativas ($p < 0,05$) são indicadas em negrito.

Uma vez que o grupo diagnóstico está consistentemente associado a cinco domínios, exceto o VM, exploramos melhor como as variáveis da migrânea (TABELA 2) e sintomas associados (TABELA 1) prevêm seus escores. Construímos novos modelos considerando apenas o subgrupo migranoso, EM e CM, excluindo os controles (TABELA 5). Novamente, os escores dos domínios IO, SM e V apresentaram uma considerável prevalência de zeros (APÊNDICE E – DISTRIBUIÇÃO DO COMPASS-31 NOS MIGRANOSOS) e foram modelados de acordo.

TABELA 5 – A INFLUÊNCIA DE VARIÁVEIS DA MIGRÂNEA SOBRE A DISAUTONOMIA

(continua)				
Modelo	Variável	Estimativa	95% IC	Valor p*
Intolerância ortostática (parte 1: modelo binomial)	Analgésicos moderadamente associados com IO vs. nenhum analgésico	3.58	0.85,14.52	0.0735
	Analgésicos fortemente associados com IO vs. nenhum analgésico	1.41	0.36,5.17	0.6052
	Idade (anos)	0.96	0.93,0.99	0.0067
	PHQ-9	1.17	1.09,1.27	<0.001
	IMC (kg/m ²)	0.94	0.88,1.00	0.0441
	Sintomas de aura de tronco (P)	1.57	1.11,2.42	0.0218
Intolerância ortostática (parte 2: modelo gama)	Aura vs. ausência de aura	1.13	1.01,1.27	0.0375
	PHQ-9	1.01	1.00,1.02	0.0030
	Duração (anos)	1.00	1.00,1.01	0.0523
	Sintomas de aura de tronco (A)	1.08	1.05,1.11	<0.001
	Sintomas homeostáticos (P)	1.06	1.01,1.10	0.0159
	Sintomas autonômicos cranianos (A)	0.96	0.93,0.99	0.0127
Secretomotor (parte 1: modelo binomial)	Gênero (masculino vs. feminino)	0.33	0.11,0.92	0.0360
	Idade (anos)	1.05	1.02,1.08	<0.001
	Sintomas cognitivos (A)	1.47	1.21,1.82	<0.001
	Sintomas homeostáticos (P)	1.61	1.12,2.50	0.0190
Secretomotor (parte 2: modelo gama)	Comorbidades moderadamente associadas com SM vs. nenhuma	1.13	0.97,1.32	0.1175
	Comorbidades fortemente associadas com SM vs. nenhuma	1.32	1.05,1.67	0.0212
	Sintomas de aura típica (A)	0.96	0.91,1.00	0.0460
	Sintomas homeostáticos (P)	1.11	1.05,1.17	<0.001
	Sintomas homeostáticos (A)	1.06	1.02,1.11	0.0072
	Gênero (masculino vs. feminino)	0.65	0.51,0.84	<0.001
Gastrointestinal (modelo gama)	PHQ-9	1.03	1.02,1.05	<0.001
	Sintomas de aura de tronco (P)	1.10	1.04,1.18	0.0018
	Sintomas autonômicos cranianos (A)	1.08	1.03,1.12	<0.001

TABELA 5 – A INFLUÊNCIA DE VARIÁVEIS DA MIGRÂNEA SOBRE A DISAUTONOMIA

(conclusão)				
Modelo	Variável	Estimativa	95% IC	Valor p*
Vesical (parte 1: modelo binomial)	Idade (anos)	1.04	1.01,1.06	0.0040
	PHQ-9	1.07	1.02,1.12	0.0071
	Sintomas cognitivos (P)	1.41	1.17,1.71	<0.001
Vesical (parte 2: modelo gama)	Gênero (masculino vs. feminino)	2.17	1.54,3.14	<0.001
	Duração (anos)	1.01	1.00,1.02	0.0291
	Sintomas migranosos (P)	1.08	1.01,1.16	0.0246
	Sintomas de aura típica (P)	1.09	0.99,1.20	0.0912
Pupilomotor (modelo OLS)	Aura vs. ausência de aura	0.53	0.18,0.89	0.0036
	Idade (anos)	0.02	0.00,0.03	0.0085
	Escore MIDAS	0.00	0.00,0.01	0.0096
	Sintomas migranosos (P)	0.11	0.02,0.21	0.0017
	Sintomas cognitivos (A)	0.19	0.08,0.30	<0.001
	Sintomas de aura de tronco (A)	0.10	0.00,0.19	0.0555

FONTE: O autor (2021).

NOTA: Para a interpretação das estimativas, consulte a nota explicativa da TABELA 4.

LEGENDA: * variáveis com valor $p < 0.05$ estão indicadas em negrito. A: sintomas na fase do ataque.

IC: intervalo de confiança. IMC: índice de massa corporal. IO: intolerância ortostática.

MIDAS: *Migraine Disability Assessment*. OLS: *ordinary least squares*. P: sintomas na fase premonitória. PHQ-9: *9-item Patient Health Questionnaire*. SM: secretomotor

A probabilidade de qualquer sintoma de IO era maior para o migranoso mais jovem, deprimido e não obeso, que sofreu sintomas de aura do tronco encefálico na fase premonitória. A persistência destas manifestações de tronco na fase do ataque foi associada com piores sintomas de IO, bem como a presença de aura, manifestações homeostáticas premonitórias e SAC durante a fase de ataque. As migranosas de idade mais avançada tinham maior probabilidade de apresentar qualquer sintoma SM, especialmente aquelas que também expressavam manifestações cognitivas durante o ataque e sintomas homeostáticos premonitórios. Estes últimos sintomas, especialmente quando adentram a fase de ataque, também foram associados a piores manifestações SM, bem como a presença de comorbidades altamente associadas a sintomas SM e características de aura típica na fase de ataque. Os distúrbios GI foram piores nas migranosas deprimidas que expressaram sintomas premonitórios de aura de tronco seguida de SAC durante seu ataque. A disfunção V era mais comum em migranosos deprimidos mais velhos que também expressavam sintomas cognitivos em sua fase premonitória. Quando este período inicial era associado a sintomas migranosos, os sintomas V eram piores,

especialmente nos homens. Os sintomas PM eram mais graves naqueles com MA, manifestações migranosas premonitórias e sintomas cognitivos durante o ataque.

Finalmente, ajustamos o modelo para o escore total (FIGURA 3). Cinco preditores foram selecionados e todos mostraram algum efeito incremental no escore total do COMPASS-31 (TABELA 6 e FIGURA 5): o número de sintomas de aura de tronco cerebral e de sintomas homeostáticos (durante o ataque), o número de sintomas de aura de tronco cerebral e de sintomas migranosos e/ou de processamento sensitivo alterado (durante a fase premonitória) e o escore PHQ-9. Um termo quadrático e um de interação refinam o modelo.

De forma equivalente, destacamos que todas estas variáveis explicativas apresentam uma correlação positiva, significativa e moderada com o escore total (FIGURA 6).

TABELA 6 – MODELOS PARA O ESCORE TOTAL DO COMPASS-31 EM MIGRANOSOS

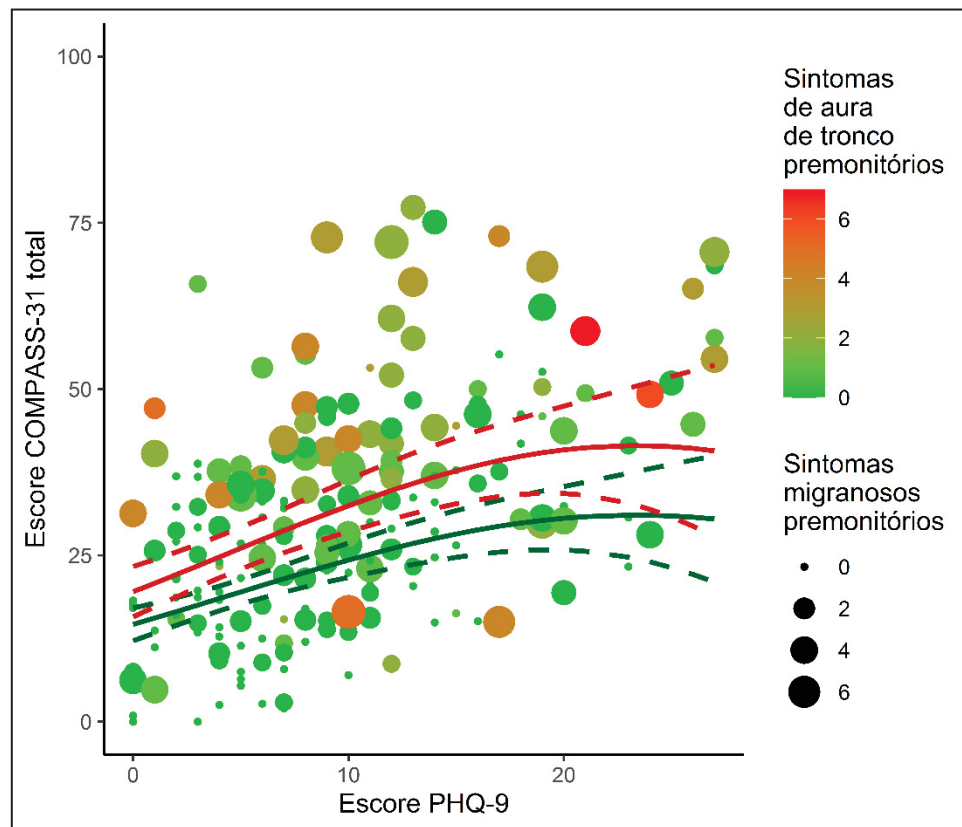
Variável	Estimativa	EP	Valor p
Sintomas de aura de tronco (A)	0.055	0.023	0.015
Sintomas homeostáticos (A)	0.040	0.020	0.047
Sintomas de aura de tronco (P)	0.173	0.057	0.003
Sintomas migranosos (P)	0.071	0.027	0.008
Escore <i>Patient Health Questionnaire-9</i>	0.065	0.016	<0.001
(Escore <i>Patient Health Questionnaire-9</i>) ²	-0.001	0.001	0.029
Sintomas de aura de tronco x migranosos (P)	-0.032	0.014	0.026

FONTE: O autor (2021).

NOTA: A estimativa indica o valor para cada coeficiente no modelo. Os dois primeiros coeficientes poderiam ser interpretados multiplicativamente como a relação das médias (intervalo de confiança): 1,06 (1,01; 1,10) e 1,04 (1,00; 1,08), respectivamente. Para os outros parâmetros, a interação e o termo quadrático fazem a interpretação depender do valor específico da variável explicativa. A FIGURA 5 é a representação gráfica deste modelo

LEGENDA: A: sintomas na fase do ataque. EP: erro padrão. P: sintomas no período premonitório.

FIGURA 5 – MODELO PARA O ESCORE TOTAL PONDERADO COMPASS-31

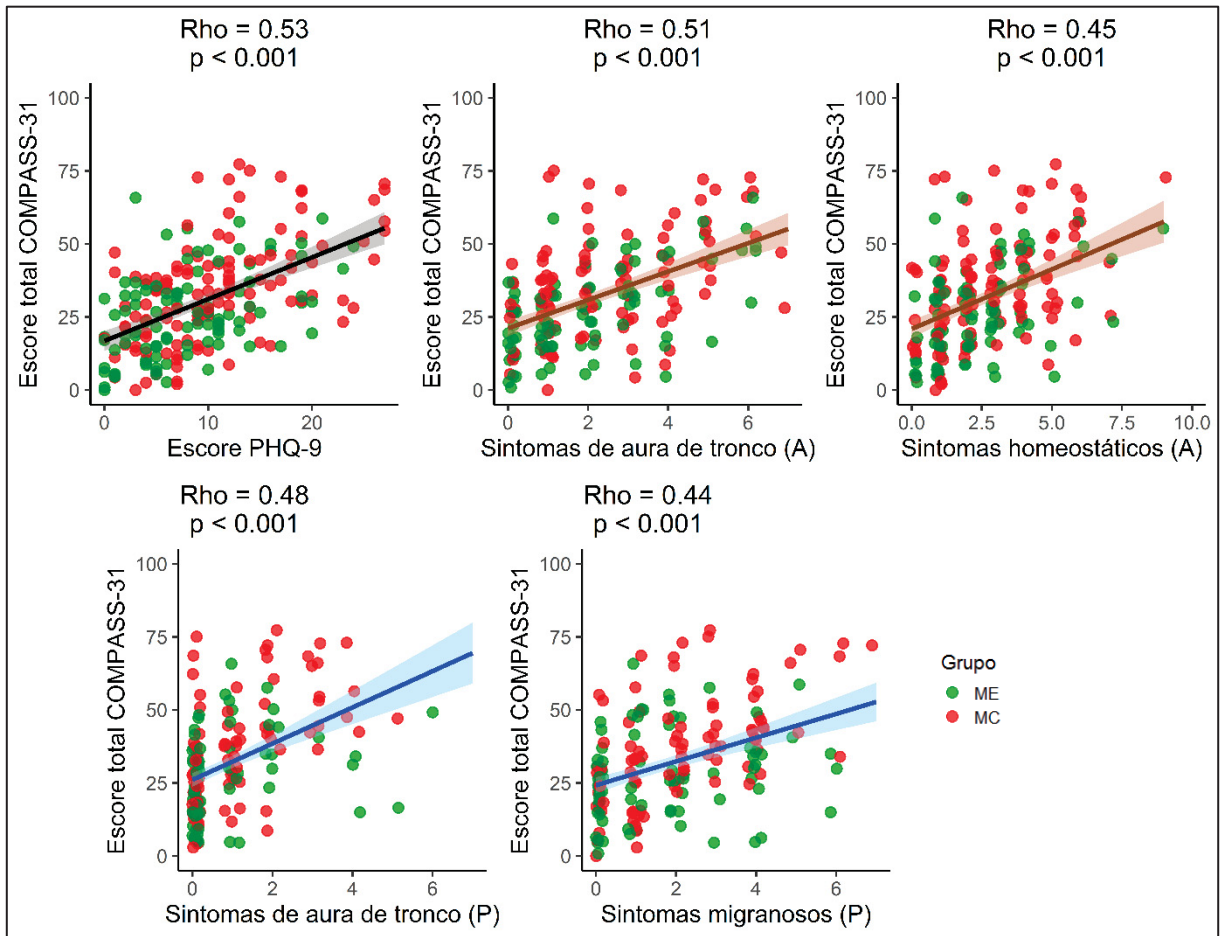


FONTE: O autor (2021).

NOTA: Gráfico de dispersão do escore total ponderado COMPASS-31 (eixo vertical) expressa por todos os participantes plotado contra três variáveis explicativas. A pontuação do PHQ-9 é representada pelo eixo horizontal. A cor de cada ponto codifica o número de sintomas de aura do tronco cerebral premonitórios e seu tamanho representa o número de sintomas migratórios premonitórios. As linhas de regressão representam o modelo da TABELA 6 e as linhas tracejadas seu intervalo de confiança. A linha verde mostra as pontuações previstas para aqueles sem sintoma de aura de tronco nem sintomas migratórios premonitórios (valores do primeiro quartil) enquanto a linha vermelha considera um e três sintomas (valores do terceiro quartil), respectivamente. As duas outras variáveis explicativas (sintomas de aura de tronco e sintomas homeostáticos no ataque) do modelo são fixadas em seus valores medianos (um e dois, respectivamente) para as duas linhas.

LEGENDA: PHQ-9: *9-item Patient Health Questionnaire*.

FIGURA 6 - CORRELAÇÃO ENTRE O ESCORE COMPASS-31 E AS VARIÁVEIS EXPLICATIVAS



FONTE: O autor (2021).

NOTA: Gráficos de dispersão entre o escore total COMPASS-31 (eixo vertical) e as variáveis explicativas incluídas no modelo final (eixos horizontais). Uma regressão linear simples foi interposta em cada gráfico a fim de resumir a tendência da direção entre os pares de variáveis. No título de cada gráfico estão dispostos o coeficiente de correlação e o nível de significância. Há uma correlação positiva moderada com o indicador de falência autonômica para todas as variáveis. As cores indicam o diagnóstico, migração episódica ou crônica, para cada indivíduo.

LEGENDA: A: sintomas presentes na fase do ataque. MC: migração crônica. ME: migração episódica. P: sintomas presentes na fase premonitória. PHQ-9: 9-item Patient Health Questionnaire.

7 DISCUSSÃO

7.1 ACHADOS PRINCIPAIS

Os migranosos apresentaram mais disautonomia, quantificada pelo escore total do COMPASS-31, do que os controles, independentemente de confundidores como sexo, comorbidades, medicamentos de uso contínuo e sintomáticos. Isto também se aplicava aos domínios IO, SM, GI e PM. A cronificação da migrânea também foi associada a sintomas mais graves dos domínios IO e V. A gravidade dos sintomas depressivos acompanhou os da disautonomia. Além disso, duas manifestações premonitórias (sintomas de aura de tronco e manifestações migranosas) e duas da fase do ataque (sintomas de aura de tronco e sintomas homeostáticos) foram associadas com a gravidade dos sintomas autonômicos.

7.2 COMPARAÇÃO COM OUTROS ESTUDOS EXPLORANDO O COMPASS-31 NA MIGRÂNEA

Rabner e cols. usaram uma "lista de verificação de sintomas autonômicos" derivada do COMPASS-31 para comparar a disautonomia em pacientes pediátricos com MC e cefaleia do tipo tensão crônica com controles (participantes com escoliose idiopática) (RABNER et al., 2016). O grupo MC apresentou uma maior prevalência de "insônia", "tontura", e "palmas e solas frias e úmidas" em comparação com o grupo controle. Este último pode ser interpretado como um indicador de anormalidades nos domínios VM e SM, enquanto o segundo é um substituto para o sintoma de IO. O domínio de sono integra os questionários de disautonomia anteriores que originaram o COMPASS-31 (SLETTEN et al., 2012). Não encontramos nenhuma diferença nos escores do ESS entre os grupos diagnóstico (TABELA 2).

Semelhante aos nossos achados, Howard e cols. demonstraram que o escore total e dos domínios IO, SM, GI e PM eram significativamente mais altos para migranosos em comparação com controles (HOWARD et al., 2018). Entretanto, embora a maioria dos migranosos sofresse de MC (uma média de 21,1 dias de cefaleia/mês), eles não encontraram associação entre as pontuações do COMPASS-31 e as características da migrânea, incluindo a duração da doença e a frequência da cefaleia.

Cortez e cols. também encontraram escores mais elevados para os domínios IO, GI e PM no grupo MC, quando comparados ao grupo controle (CORTEZ; MILLSAP; BRENNAN, 2021). Entretanto, não houve diferença no domínio SM.

Embora nossos achados de um efeito específico da MC sobre a gravidade dos sintomas de IO e V diverjam desses autores, um estudo populacional sugeriu que a presença e o grau de disfunção do SNA podem estar relacionados com a gravidade da migrânea (SHECHTER et al., 2002). Entretanto, outros autores não encontraram nenhum efeito da frequência da cefaleia nos sintomas de IO (KRUIT et al., 2013).

Em suma, é possível concluir que o COMPASS-31 tem consistentemente mostrado mudanças nos domínios IO, GI e PM em pacientes com migrânea atendidos em clínicas de Neurologia. É possível que as diferenças no tamanho da amostra (o objetivo principal destes estudos anteriores era investigar a CPTP e STP em vez de migrânea) e a modelagem estatística possam explicar as diferenças entre os estudos.

7.3 SISTEMA NERVOSO CENTRAL E DISAUTONOMIA

A fase premonitória da migrânea e o controle central do SNA envolvem regiões similares (ínsula, córtex cingulado, amígdala e hipotálamo) e áreas do tronco cerebral (substância cinzenta periaquedular, núcleo do trato solitário, medula rostroventral) (BENARROCH, 2020; KARSAN; GOADSBY, 2018). A compreensão dos mecanismos do período premonitório é valiosa para esclarecer como um ataque de migrânea começa e progride. Uma vez que os sintomas que começam antes e durante a migrânea provavelmente tem os mesmos mecanismos (KARSAN; GOADSBY, 2018), perguntamos sobre manifestações específicas apresentadas por nossos pacientes migranosos em suas fases premonitória e de ataque. Encontramos três grupos associados à gravidade da disautonomia: sintomas homeostáticos, manifestações de aura do tronco e sintomas migranosos.

O primeiro grupo de sintomas incluiu manifestações dos domínios IO, VM, GI e V. Embora pareça claro como eles se relacionam com os escores do COMPASS-31, é importante enfatizar que perguntamos aos pacientes se seus sintomas se agravavam nas fases premonitória/ataque em vez de sua simples presença. O grupo "sintomas homeostáticos" sugere um envolvimento do hipotálamo e do locus coeruleus na fisiopatologia da enxaqueca (KARSAN; BOSE; GOADSBY, 2018). Manifestações como bocejo, sede e hiperfagia tem sido associados com a dopamina,

hormônio antidiurético e neuropeptídeo Y no hipotálamo (CHARBIT; AKERMAN; GOADSBY, 2010; KARSAN; GOADSBY, 2018). O locus coeruleus é a principal fonte de noradrenalina (NA) no sistema nervoso central e está localizado na ponte dorsolateral (BENARROCH, 2018). Esta localização tem sido constantemente implicada em estudos de neuroimagem da migrânea (AFRIDI et al., 2005; STANKEWITZ et al., 2011).

Curiosamente, ao ajustarmos a análise com os sintomas homeostáticos, estratificamos estatisticamente a disfunção autonômica mais pura para que pudéssemos analisar como outros grupos, incluindo outros sintomas além daqueles mediados pelo SNA, exercem algum efeito sobre a gravidade dos sintomas autonômicos.

O segundo grupo está associado ao conceito de aura do tronco cerebral, definido pela ICHD-3 como sendo caracterizado por sintomas claramente originados do tronco cerebral em sujeitos com MA (IHS, 2018). Embora nenhum de nossos pacientes sofresse de uma aura do tronco cerebral definida, muitos participantes ainda apresentavam características desta desordem. Outros autores já apontaram que os critérios diagnósticos atuais para migrânea como aura de tronco são muito pouco específicos e diagnosticam a condição com muita frequência (YAMANI; CHALMER; OLESEN, 2019). Isto também significa que os sintomas de tronco são prevalentes na migrânea. Verificamos que o número destes sintomas, tanto na fase premonitória quanto na fase de ataque, está positivamente associado ao grau de disautonomia. É tentador afirmar que o achado consistente de uma atividade da ponte dorsolateral pode estar associado a uma anormalidade mais ampla dos núcleos do tronco, incluindo núcleos autonômicos (locus coeruleus) e também os núcleos vestibulares (vertigem), cocleares (zumbido, hipoacusia), abducente (diplopia) e motor facial (disartria).

É interessante notar que alguns dos sintomas de aura do tronco podem ter uma origem cortical, mais especificamente, das áreas parieto-temporo-insulares (DEMARQUAY et al., 2018).

De fato, o terceiro grupo, manifestações migranasas, sugere o envolvimento do hipotálamo (rigidez nuchal) e do tronco cerebral (náusea), mas também do córtex (fotofobia) (KARSAN; GOADSBY, 2018; MANIYAR et al., 2014). Notamos que o número de sintomas deste grupo, na fase premonitória, poderia predizer aqueles que apresentam mais disautonomia. Entretanto, dado o desenho transversal, é impossível

definir com certeza a direção do efeito (sintomas migranosos como causa, efeito ou com a mesma origem da disfunção do SNA).

A aura típica é um fenômeno também atribuído a mecanismos corticais. Entretanto, sua associação com a disautonomia é contraditória. Alguns autores não encontraram associação (KRUIT et al., 2013), outros verificaram que aqueles com MA mostraram uma leve hipofunção simpática (MIGLIS, 2018; MOSEK et al., 1999), enquanto outros encontraram uma predominância da função simpática associada a uma hipoativação parassimpática (MATEI et al., 2015). Verificamos que a presença de aura está associada a sintomas mais intensos de IO, porém, também a manifestações mais brandas PM indicando também um efeito divergente da aura, dependendo do domínio de interesse do SNA. Além disso, como a presença de aura não foi selecionada por nosso algoritmo exaustivo no modelo do score total como variável dependente, ela não foi considerada relevante como um preditor de falência autonômica.

Uma origem subcortical parece plausível considerando como as lesões de substância branca são comuns na migrânea. Entretanto, foi demonstrado que sua associação com síncope e IO não é significativamente mediada pela migrânea (KRUIT et al., 2013).

7.4 DEPRESSÃO E DISAUTONOMIA

Constatamos que a intensidade dos sintomas depressivos, quantificados pela pontuação PHQ-9, estava frequentemente associada à disautonomia e seus domínios. Esta associação já foi relatada anteriormente.

Moon e cols. investigaram a associação entre a IO e os sintomas depressivos em pacientes com STP usando o *Orthostatic Intolerance Questionnaire* (OIQ) (MOON et al., 2016). Os escores de OIQ de 10-19 e ≥ 20 apresentaram um *odds ratio* (OR) ajustado de depressão significativa de 6,19 [2,021; 18,958] e 14,3 [4,083; 50,078], respectivamente.

É possível que a disfunção do SNA tenha um papel no desenvolvimento da depressão. A disautonomia precoce (primeira semana) após um leve traumatismo cranioencefálico (TCE) previu o surgimento de depressão tardia no subgrupo feminino (SUNG et al., 2016). A anormalidade era caracterizada por um declínio precoce na proporção parassimpática do SNA. Os autores sugeriram que esta disautonomia pós-

TCE poderia representar uma síndrome de desconexão. A direção do efeito da disautonomia na depressão também foi demonstrada por um grande estudo longitudinal (n=3174) explorando o valor da hipotensão ortostática (HO) como preditor de depressão incidente em adultos idosos (≥ 50 anos de idade) após um acompanhamento de quatro anos (BRIGGS et al., 2018). A presença da HO sintomática apresentou um OR ajustado de 1,91 [1,18, 3,09]. Curiosamente, a HO assintomática não estava associada à depressão e apresentava uma diminuição mais branda tanto na pressão arterial sistólica quanto na diastólica. Os autores sugeriram que a hipoperfusão cerebral pode representar o mecanismo intermediário.

Novamente, manter o escore PHQ-9 em nosso modelo final foi importante porque é um preditor relevante de disautonomia e nos permite explorar como as outras covariáveis exercem seu efeito independentemente dos sintomas depressivos.

7.5 DISFUNÇÃO SIMPÁTICA NA MIGRÂNEA

A importância relativa das disfunções simpática e parassimpática na migrânea é contraditória. Entretanto, os estudos parecem convergir para uma tendência de hipofunção simpática no período interictal e uma maior responsividade simpática no período ictal (MIGLIS, 2018).

Peroutka sugeriu que, na migrânea, uma estimulação prolongada do sistema simpático poderia depletar os estoques de NA (explicando a vasodilatação, ptose e sintomas ortostáticos) e levar a um aumento da liberação de co-transmissores (dopamina, adenosina e prostaglandina) explicando a fase premonitória, sensibilidade dolorosa e inflamação (PEROUTKA, 2004). Os níveis mais baixos de NA poderiam resultar em uma suprarregulação dos receptores adrenérgicos posicionando a hipersensibilidade à NA como um mecanismo do período ictal (MIGLIS, 2018). Os benefícios do tratamento profilático com beta-bloqueadores (GAZERANI; CAIRNS, 2018) e o efeito terapêutico da acupuntura (BÄCKER et al., 2008) podem estar relacionados a uma diminuição da atividade simpática na fase ictal.

Isto está de acordo com nossos achados de uma associação entre o número de sintomas homeostáticos durante o ataque e o escore total do COMPASS-31. Isto indica que os sintomas do SNA são exacerbados durante a fase de ataque. Por outro lado, o papel da NA na origem da disautonomia é evidente na HO neurogênica, um distúrbio causado por uma liberação inadequada deste neurotransmissor e um sinal

clínico de alguns distúrbios neurodegenerativos (p. ex., atrofia de múltiplos sistemas) (FREEMAN et al., 2011).

Estas descobertas motivaram propostas para mudar a estrutura de classificação das disfunções do SNA. Alguns autores propõem que as disfunções envolvendo disfunção vascular, como a migrânea, devam ser classificadas como primariamente mediadas de forma simpática (CHELIMSKY et al., 2019; CHELIMSKY; CHELIMSKY, 2021).

Embora a interação entre o sistema simpático e a migrânea possa ocorrer no córtex, no tronco cerebral e no tálamo, também é possível que algum efeito ocorra de forma periférica. Rice e cols. estudaram a inervação dural difusa do rato e do macaco Rhesus (RICE et al., 2017). Eles descobriram que a inervação mais prevalente era composta de fibras simpáticas noradrenérgicas. Estas fibras estavam estreitamente interligadas com fibras C contendo CGRP que expressavam receptores alfa-1 adrenérgicos. A terceira inervação mais prevalente incluía fibras C/A-delta não peptídicas que expressavam o co-receptor de CGRP, RAMP1. Os autores ressaltam que a inervação simpática pode exercer uma modulação excitatória das fibras C peptidérgicas que, por sua vez, induzem um efeito semelhante na inervação não-peptidérgica.

Estas descobertas estão de acordo com a ausência de migrânea em indivíduos com disautonomia familiar. Shihman e cols. demonstraram que estes pacientes ainda são capazes de sentir cefaleia (sensação de dor intracraniana preservada) e até mesmo aura (SHIHMAN et al., 2013). Os autores sugeriram que a falta de manifestações de migrânea poderia estar associada ao papel do CGRP.

7.6 PONTOS FORTES E LIMITAÇÕES

Segundo nosso conhecimento, este é o maior estudo que utilizou o COMPASS-31 como ferramenta para medir a disautonomia em um grupo específico de migranosos. Ajustamos confundidores conhecidos tanto na migrânea quanto na disautonomia (FREEMAN et al., 2011) utilizando ferramentas estatísticas adequadas para lidar com alguns domínios cujas pontuações se comportam como variáveis semicontínuas. Embora a pontuação total do COMPASS-31 não apresente uma prevalência significativa de observações com valor zero, o processo de seleção de variáveis dependia da modelagem adequada de todos os seis domínios. Esta etapa

utilizou um algoritmo exaustivo que nos permitiu selecionar as covariáveis que melhor previam os escores do COMPASS-31 em nossa amostra. A entrevista e o exame clínico presenciais garantiram um diagnóstico de migrânea mais confiável. O convite de pacientes atendidos nas unidades de saúde públicas e privadas aumenta a aplicabilidade de nossas conclusões.

Entretanto, nossos resultados devem ser interpretados com cautela. É preciso ter em mente que o COMPASS-31 é um questionário para sintomas autonômicos que é usado aqui como substituto para testes do SNA. Entretanto, a expressão clínica da migrânea e da disautonomia tem muito em comum.

A hipotensão ortostática (HO) pode apresentar características migranosas, incluindo cefaleia, dor cervical, embaçamento visual, tontura e lentidão cognitiva (FREEMAN et al., 2011). Assim como a migrânea, a SNM pode ser desencadeada por estímulos endógenos (p. ex., dor) ou exógenos (p. ex., exposição ao calor com vasodilatação periférica) e pode apresentar uma fase prodrômica, especialmente em jovens, com sintomas como náuseas e bocejos (FREEMAN et al., 2011).

Tanto a migrânea quanto a STP têm uma predominância feminina, são mais prevalentes em adolescentes e adultos jovens e compartilham desencadeantes e sinais/sintomas semelhantes (WIG; OAKLEY, 2019). Assim, poderia ser argumentado que o COMPASS-31 simplesmente refletiu os sintomas da migrânea. Entretanto, esperaríamos um maior efeito da MC em comparação com a ME. Isto só foi evidente na gravidade dos sintomas de IO. Assim, parece que os mecanismos da migrânea estão associados à disautonomia independentemente do processo de cronificação e que o COMPASS-31 não considerou os sintomas autonômicos e de migrânea como sendo os mesmos.

O COMPASS-31 tem sido usado por falantes da língua portuguesa que sofrem de esclerose múltipla (VIEIRA et al., 2015) e CMT (SECCHIN et al., 2020). Há uma necessidade de mais estudos em pacientes com cefaleia.

Esta ferramenta não diferencia os sintomas nas fases interictal e ictal. Entretanto, extraindo também os sintomas associados nas fases premonitória e ictal, pudemos identificar que os sintomas do SNA pioram na fase ictal.

Embora tenhamos ajustado para comorbidades e medicamentos, categorizamos como eles poderiam afetar o SNA em apenas três níveis. Isto limita a detecção de potenciais efeitos sinérgicos. Além disso, consultamos as bulas dos

medicamentos que frequentemente consideram uma dose média ao apresentar a prevalência de efeitos colaterais.

Selecionamos pacientes atendidos em clínicas especializadas. Amostras provenientes de clínicas podem levar a uma superestimativa da associação entre a migrânea e a disfunção do SNA (SHECHTER et al., 2002). Além disso, pode-se argumentar que o recrutamento de pacientes de clínicas de Dermatologia como controles poderia diminuir a sensibilidade da detecção de mudanças nos domínios VM e SM. Entretanto, o ajuste para comorbidades e medicações nos permitiu atenuar seus efeitos.

8 CONCLUSÕES

A migrânea está associada à disautonomia, independentemente dos confundidores. Os sintomas de intolerância ortostática, secretomotor, gastrointestinal e pupilomotor parecem ser mais consistentemente afetados. Os sintomas autonômicos podem ser mais evidentes na fase ictal. A gravidade dos sintomas depressivos, as manifestações de aura do tronco encefálico e os sintomas migranosos e/ou de processamento sensitivo alterado podem prever a intensidade da disautonomia na migrânea.

REFERÊNCIAS

- AFRIDI, S. K. et al. A positron emission tomographic study in spontaneous migraine. **Archives of neurology**, v. 62, n. 8, p. 1270–1275, ago. 2005.
- AURORA, S. K. et al. A link between gastrointestinal disorders and migraine: Insights into the gut-brain connection. **Headache**, v. 61, n. 4, p. 576–589, abr. 2021.
- BÄCKER, M. et al. Acupuncture in migraine: investigation of autonomic effects. **The Clinical journal of pain**, v. 24, n. 2, p. 106–115, fev. 2008.
- BENARROCH, E. E. Locus coeruleus. **Cell and tissue research**, v. 373, n. 1, p. 221–232, jul. 2018.
- BENARROCH, E. E. Physiology and Pathophysiology of the Autonomic Nervous System. **Continuum (Minneapolis, Minn.)**, v. 26, n. 1, p. 12–24, fev. 2020.
- BERTOLAZI, A. N. et al. Portuguese-language version of the Epworth sleepiness scale: validation for use in Brazil. **Jornal brasileiro de pneumologia : publicacao oficial da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia**, v. 35, n. 9, p. 877–883, set. 2009.
- BRIGGS, R. et al. Longitudinal Association Between Orthostatic Hypotension at 30 Seconds Post-Standing and Late-Life Depression. **Hypertension (Dallas, Tex. : 1979)**, v. 71, n. 5, p. 946–954, maio 2018.
- CALCAGNO, V. **glmulti: Model Selection and Multimodel Inference Made Easy**, 2020. Disponível em: <<https://cran.r-project.org/package=glmulti>>
- CAMBRON, M. et al. Autonomic function in migraine patients: ictal and interictal pupillometry. **Headache**, v. 54, n. 4, p. 655–662, abr. 2014.
- CHARBIT, A. R.; AKERMAN, S.; GOADSBY, P. J. Dopamine: what's new in migraine? **Current opinion in neurology**, v. 23, n. 3, p. 275–281, jun. 2010.
- CHELIMSKY, G. G. et al. Autonomic neurophysiologic implications of disorders comorbid with bladder pain syndrome vs myofascial pelvic pain. **Neurourology and urodynamics**, v. 38, n. 5, p. 1370–1377, jun. 2019.
- CHELIMSKY, T.; CHELIMSKY, G. Disorders of the autonomic nervous system. In: JANKOVIC, J. et al. (Eds.). **Bradley and Daroff's Neurology in Clinical Practice**. 8th. ed. [s.l.] Elsevier Inc., 2021. p. 1930–1957.
- CORTELLI, P. et al. Autonomic nervous system function in migraine without aura. **Headache**, v. 31, n. 7, p. 457–462, jul. 1991.
- CORTELLI, P. Migraine and the Autonomic Nervous System. In: ROBERTSON, D. et al. (Eds.). **Primer on the Autonomic Nervous System**. 3rd. ed. San Diego: Academic Press, 2012. p. 545–547.

CORTEZ, M. M.; MILLSAP, L.; BRENNAN, K. C. Synergistic but separable sensory changes in postural tachycardia syndrome and chronic migraine. **Clinical autonomic research : official journal of the Clinical Autonomic Research Society**, v. 31, n. 2, p. 263–271, abr. 2021.

CUTRER, F. M.; OLESEN, J. Migraines with Aura and Their Subforms. In: OLESEN, J. et al. (Eds.). **Headaches, The**. 3. ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2006. p. 407–422.

DANNO, D. et al. Cranial Autonomic Symptoms of Migraine in Japan: Prospective Study of 373 Migraine Patients at a Tertiary Headache Center. **Headache**, v. 60, n. 8, p. 1592–1600, set. 2020.

DEMARQUAY, G. et al. Migraine with brainstem aura: Why not a cortical origin? **Cephalalgia : an international journal of headache**, v. 38, n. 10, p. 1687–1695, set. 2018.

FRAGOSO, Y. D. MIDAS (Migraine Disability Assessment): a valuable tool for work-site identification of migraine in workers in Brazil. **Sao Paulo medical journal = Revista paulista de medicina**, v. 120, n. 4, p. 118–121, jul. 2002.

FREEMAN, R. et al. Consensus statement on the definition of orthostatic hypotension, neurally mediated syncope and the postural tachycardia syndrome. **Clinical autonomic research : official journal of the Clinical Autonomic Research Society**, v. 21, n. 2, p. 69–72, abr. 2011.

GAZERANI, P.; CAIRNS, B. E. Dysautonomia in the pathogenesis of migraine. **Expert review of neurotherapeutics**, v. 18, n. 2, p. 153–165, fev. 2018.

GIFFIN, N. J. et al. Premonitory symptoms in migraine: an electronic diary study. **Neurology**, v. 60, n. 6, p. 935–940, mar. 2003.

GIFFIN, N. J. et al. The migraine postdrome: An electronic diary study. **Neurology**, v. 87, n. 3, p. 309–313, jul. 2016.

Global, regional, and national burden of migraine and tension-type headache, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. **The Lancet. Neurology**, v. 17, n. 11, p. 954–976, nov. 2018.

GOADSBY, P. J. et al. Pathophysiology of Migraine: A Disorder of Sensory Processing. **Physiological reviews**, v. 97, n. 2, p. 553–622, abr. 2017.

Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. **Cephalalgia : an international journal of headache**, v. 38, n. 1, p. 1–211, jan. 2018.

HOWARD, L. et al. Symptoms of Autonomic Dysfunction Among Those With Persistent Posttraumatic Headache Attributed to Mild Traumatic Brain Injury: A Comparison to Migraine and Healthy Controls. **Headache**, v. 58, n. 9, p. 1397–1407,

out. 2018.

JOHNS, M. W. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. **Sleep**, v. 14, n. 6, p. 540–545, dez. 1991.

KARSAN, N.; BOSE, P.; GOADSBY, P. J. The Migraine Premonitory Phase. **Continuum (Minneapolis, Minn.)**, v. 24, n. 4, Headache, p. 996–1008, ago. 2018.

KARSAN, N.; GOADSBY, P. J. Biological insights from the premonitory symptoms of migraine. **Nature reviews. Neurology**, v. 14, n. 12, p. 699–710, dez. 2018.

KROENKE, K.; SPITZER, R. L.; WILLIAMS, J. B. The PHQ-9: validity of a brief depression severity measure. **Journal of general internal medicine**, v. 16, n. 9, p. 606–613, set. 2001.

KRUIT, M. C. et al. Syncope and orthostatic intolerance increase risk of brain lesions in migraineurs and controls. **Neurology**, v. 80, n. 21, p. 1958–1965, maio 2013.

LAMPL, C. et al. Interictal burden attributable to episodic headache: findings from the Eurolight project. **The journal of headache and pain**, v. 17, p. 9, 2016.

MANIYAR, F. H. et al. The origin of nausea in migraine-a PET study. **The journal of headache and pain**, v. 15, n. 1, p. 84, dez. 2014.

MARTINEZ, J. et al. Impact of depressive symptoms on self-perceived severity of autonomic dysfunction in multiple system atrophy: relevance for patient-reported outcomes in clinical trials. **Clinical autonomic research : official journal of the Clinical Autonomic Research Society**, v. 30, n. 3, p. 215–221, jun. 2020.

MATEI, D. et al. Autonomic impairment in patients with migraine. **European review for medical and pharmacological sciences**, v. 19, n. 20, p. 3922–3927, out. 2015.

MAY, A.; SCHULTE, L. H. Chronic migraine: risk factors, mechanisms and treatment. **Nature reviews. Neurology**, v. 12, n. 8, p. 455–464, ago. 2016.

MCABEE, G. N. et al. Neurological Etiologies and Pathophysiology of Cyclic Vomiting Syndrome. **Pediatric neurology**, v. 106, p. 4–9, maio 2020.

MIGLIS, M. G. Migraine and Autonomic Dysfunction: Which Is the Horse and Which Is the Jockey? **Current pain and headache reports**, v. 22, n. 3, p. 19, fev. 2018.

MIN, Y.; AGRESTI, A. Modeling Nonnegative Data with Clumping at Zero: A Survey. **Journal of the Iranian Statistical Society**, v. 1, n. 1, 2002.

MOON, J. et al. Orthostatic intolerance symptoms are associated with depression and diminished quality of life in patients with postural tachycardia syndrome. **Health and quality of life outcomes**, v. 14, n. 1, p. 144, out. 2016.

MOSEK, A. et al. Autonomic dysfunction in migraineurs. **Headache**, v. 39, n. 2, p. 108–117, fev. 1999.

NEELON, B.; O'MALLEY, A. J.; SMITH, V. A. Modeling zero-modified count and semicontinuous data in health services research Part 1: background and overview. **Statistics in medicine**, v. 35, n. 27, p. 5070–5093, nov. 2016.

PEROUTKA, S. J. Migraine: a chronic sympathetic nervous system disorder. **Headache**, v. 44, n. 1, p. 53–64, jan. 2004.

QUBTY, W.; KEDIA, S. Dizziness and Orthostatic Intolerance In Pediatric Headache Patients. **Seminars in pediatric neurology**, v. 23, n. 1, p. 71–78, fev. 2016.

R CORE TEAM. **R: A Language and Environment for Statistical Computing** Vienna, Austria R Foundation for Statistical Computing, , 2020. Disponível em: <<https://www.r-project.org/>>

RABNER, J. et al. Autonomic dysfunction in pediatric patients with headache: migraine versus tension-type headache. **Clinical autonomic research : official journal of the Clinical Autonomic Research Society**, v. 26, n. 6, p. 455–459, dez. 2016.

RASMUSSEN, B. K. Epidemiology of Migraine. In: OLESEN, J. et al. (Eds.). . **Headaches, The**. 3. ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2006. p. 235–242.

RICE, F. L. et al. Anatomy and immunochemical characterization of the non-arterial peptidergic diffuse dural innervation of the rat and Rhesus monkey: Implications for functional regulation and treatment in migraine. **Cephalalgia : an international journal of headache**, v. 37, n. 14, p. 1350–1372, dez. 2017.

RUŠKA, B. et al. Performance of the COMPASS-31 questionnaire with regard to autonomic nervous system testing results and medication use: a prospective study in a real-life setting. **Neurological sciences : official journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology**, v. 39, n. 12, p. 2079–2084, dez. 2018.

SCHER, A. I. et al. Factors associated with the onset and remission of chronic daily headache in a population-based study. **Pain**, v. 106, n. 1–2, p. 81–89, nov. 2003.

SECCHIN, J. B. et al. High glucose level as a modifier factor in CMT1A patients. **Journal of the peripheral nervous system : JPNS**, v. 25, n. 2, p. 132–137, jun. 2020.

SHECHTER, A. et al. Migraine and autonomic nervous system function: a population-based, case-control study. **Neurology**, v. 58, n. 3, p. 422–427, fev. 2002.

SHIHMAN, B. et al. Lack of migraine in headaches of familial dysautonomia patients. **Journal of neural transmission (Vienna, Austria : 1996)**, v. 120, n. 3, p. 399–402, mar. 2013.

SLETTEN, D. M. et al. COMPASS 31: a refined and abbreviated Composite

Autonomic Symptom Score. **Mayo Clinic proceedings**, v. 87, n. 12, p. 1196–1201, dez. 2012.

SPITZER, R. L. et al. A brief measure for assessing generalized anxiety disorder: the GAD-7. **Archives of internal medicine**, v. 166, n. 10, p. 1092–1097, maio 2006.

STANKEWITZ, A. et al. Trigeminal nociceptive transmission in migraineurs predicts migraine attacks. **The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience**, v. 31, n. 6, p. 1937–1943, fev. 2011.

STEINER, T. J. et al. **Migraine is first cause of disability in under 50s: will health politicians now take notice?** **The journal of headache and pain**, fev. 2018.

STEWART, W. F. et al. Development and testing of the Migraine Disability Assessment (MIDAS) Questionnaire to assess headache-related disability. **Neurology**, v. 56, n. 6 Suppl 1, p. S20-8, 2001.

SUNG, C.-W. et al. Early dysautonomia detected by heart rate variability predicts late depression in female patients following mild traumatic brain injury. **Psychophysiology**, v. 53, n. 4, p. 455–464, abr. 2016.

TREISTER, R. et al. Validation of the composite autonomic symptom scale 31 (COMPASS-31) in patients with and without small fiber polyneuropathy. **European journal of neurology**, v. 22, n. 7, p. 1124–1130, jul. 2015.

VIEIRA, B. et al. Prevalence of autonomic dysfunction in patients with multiple sclerosis. **Acta medica portuguesa**, v. 28, n. 1, p. 51–55, 2015.

WICKHAM, H. **ggplot2: Elegant Graphics for Data Analysis** New York Springer-Verlag New York, , 2016. Disponível em: <<https://ggplot2.tidyverse.org>>

WIG, R.; OAKLEY, C. B. Dysautonomia and Headache in the Pediatric Population. **Headache**, v. 59, n. 9, p. 1582–1588, out. 2019.

YAMANI, N.; CHALMER, M. A.; OLESEN, J. Migraine with brainstem aura: defining the core syndrome. **Brain : a journal of neurology**, v. 142, n. 12, p. 3868–3875, dez. 2019.

ZAGAMI, A. S.; BAHRA, A. Symptomatology of Migraines without Aura. In: OLESEN, J. et al. (Eds.). **Headaches, The**. 3. ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2006. p. 399–406.

ZHANG, L. et al. Heart Rate Variability Analysis in Episodic Migraine: A Cross-Sectional Study. **Frontiers in neurology**, v. 12, p. 647092, 2021.

APÊNDICE A – PARECER CEP



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: A Influência de Polimorfismos Genéticos na Migrânea

Pesquisador: Elcio Juliato Piovesan

Área Temática: Genética Humana:

(Trata-se de pesquisa envolvendo Genética Humana que não necessita de análise ética por parte da CONEP;);

Versão: 2

CAAE: 87998518.8.0000.0096

Instituição Proponente: Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.732.610

Apresentação do Projeto:

VIDE "Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória"

Objetivo da Pesquisa:

VIDE "Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória"

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

VIDE "Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória"

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

VIDE "Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória"

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Os TCLE e TCLE para guarda de amostra biológica em biorrepositório foram ajustados adequadamente.

Recomendações:

Substituir o termo "susceptibilidade" por "suscetibilidade".

É obrigatório trazer ao CEP/HC uma via do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido que foi aprovado, para assinatura e rubrica, o mesmo deve estar em formatação adequada e com as caixas de rubricas no rodapé das páginas que não contenham assinatura. Após, fazer cópia fiel do TCLE

Endereço: Rua Gal. Camello, 181
 Bairro: Alto da Glória CEP: 80.060-900
 UF: PR Município: CURITIBA
 Telefone: (41)3360-1041 Fax: (41)3360-1041 E-mail: cep@hc.ufpr.br



Continuação do Parecer: 2.732.610

aprovado e rubricado em duas vias: uma ficará com o pesquisador e outra com o participante da pesquisa.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

As pendências foram respondidas adequadamente.

Considerações Finais a critério do CEP:

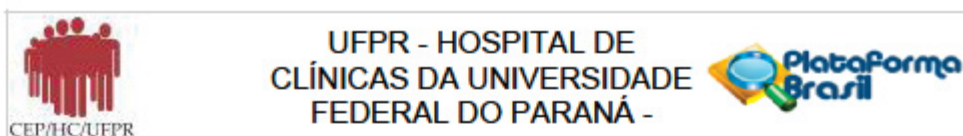
Diante do exposto, o Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos do HC-UFPR, de acordo com as atribuições definidas na Resolução CNS 466/2012 e na Norma Operacional Nº 001/2013 do CNS, manifesta-se pela aprovação do projeto, conforme proposto, para início da Pesquisa. Solicitamos que sejam apresentados a este CEP relatórios semestrais sobre o andamento da pesquisa, bem como informações relativas às modificações do protocolo, cancelamento, encerramento e destino dos conhecimentos obtidos. Os documentos da pesquisa devem ser mantidos arquivados.

É dever do CEP acompanhar o desenvolvimento dos projetos por meio de relatórios semestrais dos pesquisadores e de outras estratégias de monitoramento, de acordo com o risco inerente à pesquisa.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_938631.pdf	07/06/2018 18:20:43		Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_BIORREPOSITORIO_CORRIGIDO.pdf	07/06/2018 18:05:39	JOAO GUILHERME BOCHNIA KUSTER	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_CORRIGIDO.pdf	07/06/2018 18:04:08	JOAO GUILHERME BOCHNIA KUSTER	Aceito
Outros	CARTA_FORMAL_AO_CEP_RESPOSTA_AS_PENDENCIAS.pdf	07/06/2018 17:48:19	JOAO GUILHERME BOCHNIA KUSTER	Aceito
Outros	DECLARACAO_DE_AUSENCIA_DE_CUSTOS.pdf	18/04/2018 15:10:20	JOAO GUILHERME BOCHNIA KUSTER	Aceito
Outros	TERMO_DE_RESPONSABILIDADE_COM_A_PESQUISA.pdf	18/04/2018 15:09:16	JOAO GUILHERME BOCHNIA KUSTER	Aceito
Outros	TERMO_DE_COMPROMISSO_PARA_UTILIZACAO_DE_DADOS_DE_ARQUIVOS.pdf	18/04/2018 15:07:57	JOAO GUILHERME BOCHNIA KUSTER	Aceito

Endereço: Rua Gal. Carneiro, 181
 Bairro: Alto da Glória CEP: 80.060-900
 UF: PR Município: CURITIBA
 Telefone: (41)3360-1041 Fax: (41)3360-1041 E-mail: cep@hc.ufpr.br



Continuação do Parecer: 2.732.610

Outros	pdf	18/04/2018 15:07:57	JOAO GUILHERME BOCHNIA KUSTER	Aceito
Outros	TERMO_DE_GUARDA_DE_MATERIAL BIOLOGICO.pdf	18/04/2018 15:06:49	JOAO GUILHERME BOCHNIA KUSTER	Aceito
Outros	QUALIFICACAO_DE_TODOS_OS_PES QUISADORES_E_COLABORADORES.	18/04/2018 15:05:39	JOAO GUILHERME BOCHNIA KUSTER	Aceito
Outros	DECLARACAO_DE_COMPROMISSO_ DOS_PESQUISADORES.pdf	18/04/2018 15:04:46	JOAO GUILHERME BOCHNIA KUSTER	Aceito
Outros	DECLARACAO_DE_USO_ESPECIFICO DO_MATERIAL_E_OU_DADOS_COL ETADOS.pdf	18/04/2018 15:03:48	JOAO GUILHERME BOCHNIA KUSTER	Aceito
Outros	DECLARACAO_DE_TORNAR_PUBLIC OS_OS_RESULTADOS.pdf	18/04/2018 15:02:11	JOAO GUILHERME BOCHNIA KUSTER	Aceito
Outros	TERMO_DE_CONFIDENCIALIDADE.pd f	18/04/2018 15:01:10	JOAO GUILHERME BOCHNIA KUSTER	Aceito
Outros	CONCORDANCIA_DAS_UNIDADES_E SERVICOS_ENVOLVIDOS.pdf	18/04/2018 15:00:00	JOAO GUILHERME BOCHNIA KUSTER	Aceito
Outros	DECLARACAO_DO_ORIENTADOR_D O_ALUNO.pdf	18/04/2018 14:58:44	JOAO GUILHERME BOCHNIA KUSTER	Aceito
Outros	CARTA_DE_ENCAMINHAMENTO_DO_ PESQUISADOR_AO_CEP.pdf	18/04/2018 14:57:32	JOAO GUILHERME BOCHNIA KUSTER	Aceito
Outros	CHECKLIST_DOCUMENTAL.pdf	18/04/2018 14:56:25	JOAO GUILHERME BOCHNIA KUSTER	Aceito
Folha de Rosto	FOLHA_DE_ROSTO.pdf	16/04/2018 19:01:26	Marco Antonio Takashi Utiumi	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	PROJETO_DE_PESQUISA.pdf	13/04/2018 23:10:10	Marco Antonio Takashi Utiumi	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_BIORREPOSITORIO.pdf	13/04/2018 23:09:47	Marco Antonio Takashi Utiumi	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.pdf	13/04/2018 23:09:36	Marco Antonio Takashi Utiumi	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Endereço: Rua Gal. Carneiro, 181
 Bairro: Alto da Glória CEP: 80.060-900
 UF: PR Município: CURITIBA
 Telefone: (41)3360-1041 Fax: (41)3360-1041 E-mail: cep@hc.ufpr.br



Continuação do Parecer: 2.732.610

CURITIBA, 24 de Junho de 2018

Assinado por:
maria cristina sartor
(Coordenador)

Endereço: Rua Gal. Camello, 181
Bairro: Alto da Glória CEP: 80.060-900
UF: PR Município: CURITIBA
Telefone: (41)3360-1041 Fax: (41)3360-1041 E-mail: cep@hc.ufpr.br

APÊNDICE B – TCLE

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Nós, Élcio Juliato Piovesan, Marco Antonio Takashi Utiumi, João Guilherme Bochnia Küster, pesquisadores da Universidade Federal do Paraná, estamos convidando (o Senhor, a Senhora) a participar de um estudo intitulado **"A influência de polimorfismos genéticos relacionados à dopamina na susceptibilidade e no comportamento da migrânea"**. Este estudo investigará se algumas variações genéticas explicam o surgimento da enxaqueca (ou migrânea). Sabemos que a genética é a causa de quase metade dos casos de enxaqueca mas a ciência ainda não sabe quais dos 20.000 genes são os responsáveis. Para ajudar a esclarecer um pouco esta situação, estamos convidando (o Senhor, a Senhora) que sofre de dor de cabeça tipo enxaqueca. Talvez o(a) senhor(a) não sofra de dor de cabeça e tenha sido convidado a participar do estudo. Isto acontece porque para saber quais genes são os responsáveis pela enxaqueca precisamos comparar com os genes de pessoas que não sofrem de dor de cabeça. Se este for o seu caso, o(a) senhor(a) estará ajudando no esclarecimento de uma doença que atormenta muitas outras pessoas e nosso agradecimento é ainda maior.

O objetivo desta pesquisa é investigar se algumas variações genéticas podem explicar por que algumas pessoas têm enxaqueca enquanto outras não. É importante deixar claro que variações genéticas são diferentes de doenças genéticas. As variações genéticas são a razão de sermos indivíduos únicos com uma cor dos olhos e uma altura por exemplo. Talvez a tendência a ter enxaqueca possa ser assim também. As doenças genéticas são muito mais raras que a enxaqueca, podem ser transmitidas para os filhos e são causadas por genes defeituosos. Não é nosso objetivo procurar doenças genéticas.

Caso (o Senhor, a Senhora) participe da pesquisa, será necessário passar por uma consulta médica bem detalhada quando iremos obter o máximo de informações importantes sobre você, sua saúde e, se você sofrer de enxaqueca, sobre a sua dor de cabeça. Também realizaremos um exame médico neurológico. Para a investigação genética precisaremos coletar amostras de sangue. Até lá, deixaremos com você alguns questionários para responder antes da consulta. Caso tenha dúvidas em responder alguma questão, pule para a próxima que nós iremos explicar melhor a questão no dia da consulta.

Para a consulta, se (o Senhor, a Senhora) morar em Curitiba então deverá comparecer no Ambulatório de Neurologia do Hospital de Clínicas (pergunte pelo SAM 25 se tiver dificuldades) para a realização da consulta médica, coleta de sangue e entrega dos questionários. Se (o Senhor, a Senhora) morar em São José dos Pinhais então deverá comparecer na Clínica de Neurologia São José para os mesmos processos. As avaliações podem levar 20 a 40 minutos dependendo de cada caso. Precisamos de informações detalhadas e alguns pacientes podem ter mais de um tipo de dor de cabeça ou outras doenças o que pode fazer a consulta ser mais demorada.


MARIA JOSÉ MOCELIN
 Membro do Comitê de Ética em Pesquisa
 em São Paulo do PCUEP
 Matrícula 7462

Rubricas:

Participante da Pesquisa e /ou responsável legal _____

Pesquisador Responsável ou quem aplicou o TCLE _____

1

É possível que (o Senhor, a Senhora) experimente algum desconforto, relacionado à coleta de sangue. Algumas pessoas têm o que se chama de "veia difícil" e podemos ter dificuldade em conseguir a amostra de sangue. Além disso, algumas informações que precisamos podem envolver assuntos delicados como, por exemplo, a renda familiar ou uso de drogas.

Alguns riscos relacionados ao estudo podem acontecer. Dor, sangramento, infecção no local da coleta de sangue são alguns exemplos. Complicações sistêmicas como septicemia, embolia gasosa e embolia por catéter também podem ocorrer. Ao perguntarmos sobre assuntos delicados você poderá se sentir constrangido. Porém, as suas informações ficarão ao alcance restrito de pessoal médico no seu prontuário. Alguns pesquisadores que não são médicos poderão ter acesso a parte dos seus dados em alguns formulários que ficarão conosco mas você não será identificado pelo seu nome.

Esperamos atingir alguns benefícios com essa pesquisa embora nem sempre (o Senhor, a Senhora) seja diretamente beneficiado(a) por sua participação neste estudo. Em primeiro lugar, iremos verificar como algumas variações genéticas podem mudar o risco de uma pessoa vir a ter enxaqueca. Outras características como a gravidade da enxaqueca e outras podem depender da genética. Estes esclarecimentos podem nos ajudar a entender melhor esta doença, identificar pessoas com maiores riscos, testar novos tratamentos, etc. Por fim, queremos reforçar o conhecimento genético específico da população brasileira.

Os pesquisadores Élcio Juliato Piovesan, Marco Antonio Takashi Utiumi, João Guilherme Bochnia Küster, responsáveis por este estudo, poderão ser localizados para esclarecer eventuais dúvidas que (o Senhor, a Senhora) possa ter e fornecer-lhe as informações que queira, antes, durante ou depois de encerrado o estudo por e-mail (utiumimarco@gmail.com, piovesan1@hotmail.com, jgbkuster@hotmail.com) telefone em horário comercial (2ª e 3ª feira das 13:00-17:00 h no consultório particular dos drs. Marco e Elcio 3283-5512; 4ª feira 13:00-17:00 h Ambulatório de Neurologia do HC 3360-7858; 5ª feira 13:00-17:00 h no consultório particular do dr. Marco deixar dúvida e contato para retorno com a secretária 99116-8823). Em situações de emergência ou urgência, relacionadas à pesquisa, os mesmos poderão ser contatados pelo telefone (99645-7435). Este número também poderá ser contatado para dúvidas através de mensagem de texto ou aplicativo Whatsapp que o dr. Marco irá responder assim que possível (identifique-se como participante do estudo).

Se (o Senhor, a Senhora) tiver dúvidas sobre seus direitos como participante de pesquisa, poderá contatar o Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos – CEP/HC/UPFR pelo Telefone 3360-1041 das 08:00 horas as 14:00 horas de segunda a sexta-feira. O CEP trata-se de um grupo de indivíduos com conhecimento científicos e não científicos que realizam a revisão ética inicial e continuada do estudo de pesquisa para mantê-lo seguro e proteger seus direitos.

maria jose noce lin
MARIA JOSÉ NOCE LIN
 Membro do Comitê de Ética em Pesquisas
 em Seres Humanos do HC/UPFR
 Matrícula 7482

Rubricas:

Participante da Pesquisa e /ou responsável legal _____

Pesquisador Responsável ou quem aplicou o TCLE _____

2

A sua participação neste estudo é voluntária e se (o Senhor, a Senhora) não quiser mais fazer parte da pesquisa, poderá desistir a qualquer momento e solicitar que lhe devolvam este Termo de Consentimento Livre e Esclarecido assinado. O seu atendimento está garantido e não será interrompido caso (o Senhor, a Senhora) desista de participar.

As informações relacionadas ao estudo poderão ser conhecidas por pessoas autorizadas: médicos, pesquisadores, estudantes de Medicina, geneticistas, estatísticos. No entanto, se qualquer informação for divulgada em relatório ou publicação, será feito sob forma codificada, para que a **sua identidade seja preservada e seja mantida a confidencialidade**.

O material obtido (amostras biológicas, questionários, formulários com dados clínicos) será utilizado unicamente para esta pesquisa e será destruído/descartado ao término do estudo, dentro de cinco anos.

As despesas necessárias para a realização da pesquisa (consultas, exames) não são de sua responsabilidade e (o Senhor, a Senhora) não receberá qualquer valor em dinheiro pela sua participação.

(O Senhor, a Senhora) terá a garantia de que problemas da coleta de sangue como infecção, tromboflebite, hematoma, dor, decorrentes do estudo, serão avaliados e tratados no consultório particular do dr. Marco. Para moradores de Curitiba programar atendimento com a secretária no 99116-8823. Para moradores de São José dos Pinhais será possível programar o atendimento no 3283-5512.

Quando os resultados forem publicados, não aparecerá seu nome, e sim um código.

Eu, _____ li esse Termo de Consentimento e compreendi a natureza e objetivo do estudo do qual concordei em participar. A explicação que recebi menciona os riscos e benefícios. Eu entendi que sou livre para interromper minha participação a qualquer momento sem justificar minha decisão e sem qualquer prejuízo para mim nem para meu tratamento ou atendimento ordinários que eu possa receber de forma rotineira na Instituição. Eu entendi o que não posso fazer durante a pesquisa e fui informado que serei atendido sem custos para mim se eu apresentar algum problema diretamente relacionado ao desenvolvimento da pesquisa.

Eu concordo voluntariamente em participar deste estudo.

Nome completo, legível do Participante e/ou Responsável Legal

ma f mac
MARIA JOSÉ NOGUEIRA
Membro do Comitê de Ética em Pesquisa
em São Leopoldo do HCUFPR
Matrícula 7462

Rubricas:	
Participante da Pesquisa e /ou responsável legal	_____
Pesquisador Responsável ou quem aplicou o TCLE	_____

Assinatura do Participante e/ou Responsável Legal

Assinatura do Pesquisador e/ou quem aplicou o TCLE

- ☐ Elcio Juliato Piovesan
☐ Marco Antonio Takashi Utiumi
☐ João Guilherme Bochnia Küster

☐ _____

(Somente para o responsável do projeto)

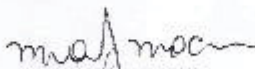
Declaro que obtive, de forma apropriada e voluntária, o Consentimento Livre e Esclarecido deste participante ou seu representante legal para a participação neste estudo.

Assinatura do Pesquisador e/ou quem aplicou o TCLE

- ☐ Elcio Juliato Piovesan
☐ Marco Antonio Takashi Utiumi
☐ João Guilherme Bochnia Küster

☐ _____

Curitiba, __/__/____


MARIA JOSÉ MOCELIN
 Membro do Comitê de Ética em Pesquisa
 do Setor Hospitalar do HGUUPR
 Matrícula 7482

APÊNDICE C – COMORBIDADES E DISAUTONOMIA

Supplementary Table 1 Diseases presented by the subjects and their association with autonomic dysfunction symptoms.

Condition	OI	VM	SM	GI	B	PM
ADHD ¹	0	0	0	1	0	0
Anxiety ^{2–5}	1	0	1	1	1	0
Arrhythmia ⁶	2	0	0	1	0	0
Asthma ^{7,8}	0	0	0	1	1	0
Autoimmune hepatitis ⁹	0	0	1	2	0	0
B12 deficiency ¹⁰	1	0	0	2	0	0
Bariatric surgery ^{11,12}	1	0	0	2	0	0
Behcet's disease ^{13–15}	0	0	0	2	1	1
Bipolar disorder ^{16,17}	1	0	0	1	0	0
Breast cancer ¹⁸	0	0	0	0	1	0
Bruxism	0	0	0	0	0	0
Cataract ¹⁹	0	0	1	0	0	2
Celiac disease ^{20–22}	1	0	0	2	0	0
Cerebral aneurysm	0	0	0	0	0	1
Cerebrovascular disease ^{23–27}	1	1	1	1	1	1
Cholelithiasis	0	0	0	2	0	0
Coronary disease ^{26,28–30}	1	1	0	1	1	0
Depression ^{2–5}	1	0	1	2	1	0
Dermatitis	0	0	1	1	0	0
Diabetes ^{31–36}	2	1	1	2	1	2
Dyslipidemia and/or hypertriglyceridemia ^{37–39}	1	1	0	0	1	0
Endometriosis ^{40,41}	0	0	0	1	1	0
Fibromyalgia ^{42–46}	1	1	1	1	1	0
Gastritis ⁴⁷	0	0	0	2	0	0
GERD	0	0	0	2	0	0
Glaucoma ^{48,49}	0	0	1	0	1	2
Gout	0	0	0	0	0	0
Hypertension ^{50,51}	2	0	0	0	1	0
Hyperthyroidism ^{52,53}	2	0	2	2	1	0
Hypothyroidism ^{44,54}	2	0	2	2	0	0
Irritable bowel syndrome ^{55–57}	2	0	1	2	1	0
Lactose intolerance	0	0	0	2	0	0
Lumbar pain ⁵⁸	0	0	0	0	1	0

Morton's Neuroma	0	0	0	0	0	0
Nephrolithiasis	0	0	0	0	2	0
Osteoarthritis	0	0	0	0	0	0
Osteoporosis ^{59–61}	0	0	1	1	1	0
Ovarian cyst	0	0	0	0	0	0
PFO	0	0	0	0	0	0
Prostatic hyperplasia ^{62,63}	1	0	0	1	2	0
Psoriasis ^{64,65}	0	0	1	1	0	0
Raynaud's phenomenon ⁶⁶	1	2	0	0	0	0
Retinitis pigmentosa	0	0	0	0	0	2
Rheumatoid arthritis ^{67–71}	1	1	1	1	1	0
Rhinitis ^{72,73}	0	0	1	1	0	0
Scleroderma ^{74–76}	0	2	1	1	1	0
Seborrheic dermatitis	0	0	0	0	0	0
Skin cancer	0	0	0	0	0	0
SLE ^{67,77–80}	1	1	1	1	1	0
Urinary incontinence ^{81,82}	0	0	1	1	2	0
Vasovagal syndrome ^{55,66}	2	1	1	2	0	0
Vitiligo	0	0	0	0	0	0

Abbreviations: ADHD: Attention deficit hyperactivity disorder, B: bladder, GERD: Gastroesophageal reflux disease, GI: gastrointestinal, OI: orthostatic intolerance, PFO: patent foramen ovale, PM: pupillomotor, SLE: systemic lupus erythematosus, SM: secretomotor, VM: vasomotor.

When the autonomic dysfunction is strongly associated (e.g., OR ≥ 4 , SMD ≥ 0.8) with the condition, a 2-point score was given. A lower prevalence and/or weaker association and/or evidence of association for some subgroups (e.g., elderly) warranted a 1-point score. If there was a lack of evidence, clinical judgment was considered.

References

1. Kedem S, Yust-Katz S, Carter D, Levi Z, Kedem R, Dickstein A, et al. Attention deficit hyperactivity disorder and gastrointestinal morbidity in a large cohort of young adults. *World J Gastroenterol*. 2020 Nov;26(42):6626–37.
2. Anderson JW, Lambert EA, Sari CI, Dawood T, Esler MD, Vaddadi G, et al. Cognitive function, health-related quality of life, and symptoms of depression and anxiety sensitivity are impaired in patients with the postural orthostatic tachycardia syndrome (POTS). *Front Physiol*. 2014;5:230.
3. Kamikava DYF, Wolosker N, Silva MFA da, Campos JRM de, Puech-Leão P. Symptoms of anxiety and depression in patients with primary hyperhidrosis and its association with the result of clinical treatment with oxybutynin. *Clinics (Sao Paulo)*. 2021;76:e2892.
4. Fond G, Loundou A, Hamdani N, Boukouaci W, Dargel A, Oliveira J, et al. Anxiety and depression comorbidities in irritable bowel syndrome (IBS): a systematic review and meta-analysis. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2014 Dec;264(8):651–60.
5. Golabek T, Skalski M, Przydacz M, Świerkosz A, Siwek M, Golabek K, et al. Lower urinary tract symptoms, nocturia and overactive bladder in patients with depression and anxiety. *Psychiatr Pol*. 2016;50(2):417–30.
6. Linz D, Hohl M, Vollmar J, Ukena C, Mahfoud F, Böhm M. Atrial fibrillation and gastroesophageal reflux disease: the cardiogastric interaction. *Eur J Work groups Card pacing, arrhythmias, Card Electrophysiol J*. 2017 Jan;19(1):16–20.

7. Broers C, Tack J, Pauwels A. Review article: gastro-oesophageal reflux disease in asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2018 Jan;47(2):176–91.
8. Han CH, Kim SJ, Chung JH. The Association between Male Asthma and Lower Urinary Tract Symptoms Evaluated by the International Prostate Symptom Score: A Population-Based Study. *Int Arch Allergy Immunol.* 2018;177(4):334–41.
9. Citirik M, Berker N, Kacar S, Kekilli M. Ocular findings in patients with autoimmune liver disease. *Ocul Immunol Inflamm.* 2012 Dec;20(6):438–42.
10. Hansen CS, Jensen JS, Ridderstråle M, Vistisen D, Jørgensen ME, Fleischer J. Vitamin B12 deficiency is associated with cardiovascular autonomic neuropathy in patients with type 2 diabetes. *J Diabetes Complications.* 2017 Jan;31(1):202–8.
11. Zhang JB, Tamboli RA, Albaugh VL, Williams DB, Kilkelly DM, Grijalva CG, et al. The incidence of orthostatic intolerance after bariatric surgery. *Obes Sci Pract.* 2020 Feb;6(1):76–83.
12. Schouten R, van Dijke JCM, van 't Hof G, Feskens PBGM. Prevalence and risk factors of urinary incontinence and bladder retention in gastric bypass surgery: a cross-sectional study. *Obes Surg.* 2013 Jun;23(6):760–3.
13. Hatemi I, Hatemi G, Çelik AF. Gastrointestinal Involvement in Behçet Disease. *Rheum Dis Clin North Am.* 2018 Feb;44(1):45–64.
14. Baser A, Zumurbas AE, Ozlulerden Y, Alkis O, Oztekin A, Celen S, et al. Is There a Correlation Between Behçet Disease and Lower Urinary Tract Symptoms? *Int Neurourol J.* 2020 Jun;24(2):150–5.
15. Bayramlar H, Hepşen IF, Uğuralp M, Bölük A, Ozcan C. Autonomic nervous system involvement in Behçet's disease: a pupillometric study. *J neuro-ophthalmology Off J North Am Neuro-Ophthalmology Soc.* 1998 Sep;18(3):182–6.
16. Liu C-H, Kang EY-C, Lin Y-H, Wu W-C, Liu Z-H, Kuo C-F, et al. Association of ocular diseases with schizophrenia, bipolar disorder, and major depressive disorder: a retrospective case-control, population-based study. *BMC Psychiatry.* 2020 Oct;20(1):486.
17. Avramidou M, Angst F, Angst J, Aeschlimann A, Rössler W, Schnyder U. Epidemiology of gastrointestinal symptoms in young and middle-aged Swiss adults: prevalences and comorbidities in a longitudinal population cohort over 28 years. *BMC Gastroenterol.* 2018 Jan;18(1):21.
18. Colombage UN, Lin K-Y, Soh S-E, Frawley HC. Prevalence and impact of bladder and bowel disorders in women with breast cancer: A systematic review with meta-analysis. *Neurourol Urodyn.* 2021 Jan;40(1):15–27.
19. Kato K, Miyake K, Hirano K, Kondo M. Management of Postoperative Inflammation and Dry Eye After Cataract Surgery. *Cornea.* 2019 Nov;38 Suppl 1:S25–33.
20. Penny HA, Aziz I, Ferrar M, Atkinson J, Hoggard N, Hadjivassiliou M, et al. Is there a relationship between gluten sensitivity and postural tachycardia syndrome? *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2016 Dec;28(12):1383–7.
21. Gabrielli M, Candelli M, Santarelli L, Nista EC, Santoliquido A, Gasbarrini G, et al. Raynaud's phenomenon and celiac disease. Vol. 98, *The American journal of gastroenterology.* United States; 2003. p. 2578–9.
22. Ayar K, Tunç R, Pekel H, Esen HH, Küçük A, Çifçi S, et al. Prevalence of sicca symptoms and Sjögren's syndrome in coeliac patients and healthy controls. *Scand J Rheumatol.* 2020 May;49(3):233–8.
23. Min M, Shi T, Sun C, Liang M, Zhang Y, Tian S, et al. The association between orthostatic hypotension and cognition and stroke: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Blood Press.* 2020 Feb;29(1):3–12.
24. Gelber AC, Wigley FM, Stallings RY, Bone LR, Barker A V, Baylor I, et al. Symptoms of Raynaud's phenomenon in an inner-city African-American community: prevalence and self-reported cardiovascular comorbidity. *J Clin Epidemiol.* 1999 May;52(5):441–6.
25. Korpelainen JT, Sotaniemi KA, Myllylä V V. Autonomic nervous system disorders in stroke. *Clin Auton Res Off J Clin Auton Res Soc.* 1999 Dec;9(6):325–33.
26. Sumida K, Molnar MZ, Potukuchi PK, Thomas F, Lu JL, Yamagata K, et al. Constipation and risk of death and cardiovascular events. *Atherosclerosis.* 2019 Feb;281:114–20.
27. Mou T, Brown O, Simon M, Dong X, Kenton K, Bretschneider CE. Lower urinary tract symptoms in older Chinese American women: prevalence and risk factors. *Int Urogynecol J.* 2021 Mar;32(3):703–8.
28. Fedorowski A, Ricci F, Sutton R. Orthostatic hypotension and cardiovascular risk. *Kardiol Pol.* 2019 Nov;77(11):1020–7.

29. Garner R, Kumari R, Lanyon P, Doherty M, Zhang W. Prevalence, risk factors and associations of primary Raynaud's phenomenon: systematic review and meta-analysis of observational studies. *BMJ Open*. 2015 Mar;5(3):e006389.
30. Gacci M, Corona G, Sebastianelli A, Serni S, De Nunzio C, Maggi M, et al. Male Lower Urinary Tract Symptoms and Cardiovascular Events: A Systematic Review and Meta-analysis. *Eur Urol*. 2016 Nov;70(5):788–96.
31. Zhou Y, Ke S-J, Qiu X-P, Liu L-B. Prevalence, risk factors, and prognosis of orthostatic hypotension in diabetic patients: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2017 Sep;96(36):e8004.
32. Gray KE, Katon JG, LeBlanc ES, Woods NF, Bastian LA, Reiber GE, et al. Vasomotor symptom characteristics: are they risk factors for incident diabetes? *Menopause*. 2018 May;25(5):520–30.
33. Kenny GP, Sigal RJ, McGinn R. Body temperature regulation in diabetes. *Temp (Austin, Tex)*. 2016;3(1):119–45.
34. Concepción Zavaleta MJ, Gonzáles Yovera JG, Moreno Marreros DM, Rafael Robles LDP, Palomino Taype KR, Soto Gálvez KN, et al. Diabetic gastroenteropathy: An underdiagnosed complication. *World J Diabetes*. 2021 Jun;12(6):794–809.
35. Gandhi J, Dagur G, Warren K, Smith NL, Khan SA. Genitourinary Complications of Diabetes Mellitus: An Overview of Pathogenesis, Evaluation, and Management. *Curr Diabetes Rev*. 2017;13(5):498–518.
36. Bremner FD, Smith SE. Pupil abnormalities in selected autonomic neuropathies. *J neuro-ophthalmology Off J North Am Neuro-Ophthalmology Soc*. 2006 Sep;26(3):209–19.
37. Yoo TK, Lee K-S, Sumarsono B, Kim S-T, Kim H-J, Lee H-C, et al. The prevalence of lower urinary tract symptoms in population aged 40 years or over, in South Korea. *Investig Clin Urol*. 2018 May;59(3):166–76.
38. Tesfaye S, Boulton AJM, Dyck PJ, Freeman R, Horowitz M, Kempler P, et al. Diabetic neuropathies: update on definitions, diagnostic criteria, estimation of severity, and treatments. *Diabetes Care*. 2010 Oct;33(10):2285–93.
39. van Vugt RM, Kater L, Dijkstra PF, Schardijn GH, Kastelein JJ, Bijlsma JW. The outcome of angiography in patients with Raynaud's phenomenon: an unexpected role for atherosclerosis and hypercholesterolemia. *Clin Exp Rheumatol*. 2003;21(4):445–50.
40. Saidi K, Sharma S, Ohlsson B. A systematic review and meta-analysis of the associations between endometriosis and irritable bowel syndrome. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2020 Mar;246:99–105.
41. Overholt TL, Evans RJ, Lessey BA, Matthews CA, Hines KN, Badlani G, et al. Non-bladder centric interstitial cystitis/bladder pain syndrome phenotype is significantly associated with co-occurring endometriosis. *Can J Urol*. 2020 Jun;27(3):10257–62.
42. Bou-Hlaigah I, Calkins H, Flynn JA, Tunin C, Chang HC, Kan JS, et al. Provocation of hypotension and pain during upright tilt table testing in adults with fibromyalgia. *Clin Exp Rheumatol*. 1997;15(3):239–46.
43. Dinerman H, Goldenberg DL, Felson DT. A prospective evaluation of 118 patients with the fibromyalgia syndrome: prevalence of Raynaud's phenomenon, sicca symptoms, ANA, low complement, and Ig deposition at the dermal-epidermal junction. *J Rheumatol*. 1986 Apr;13(2):368–73.
44. Vehof J, Snieder H, Jansonius N, Hammond CJ. Prevalence and risk factors of dry eye in 79,866 participants of the population-based Lifelines cohort study in the Netherlands. *Ocul Surf*. 2021 Jan;19:83–93.
45. Erdrich S, Hawrelak JA, Myers SP, Harnett JE. A systematic review of the association between fibromyalgia and functional gastrointestinal disorders. *Therap Adv Gastroenterol*. 2020;13:1756284820977402.
46. Chung JH, Kim SA, Choi BY, Lee H-S, Lee SW, Kim YT, et al. The association between overactive bladder and fibromyalgia syndrome: a community survey. *Neurourol Urodyn*. 2013 Jan;32(1):66–9.
47. Savarino V, Sulli A, Zentilin P, Raffaella Mele M, Cutolo M. No evidence of an association between *Helicobacter pylori* infection and Raynaud phenomenon. *Scand J Gastroenterol*. 2000 Dec;35(12):1251–4.
48. Stringham J, Ashkenazy N, Galor A, Wellik SR. Barriers to Glaucoma Medication Compliance Among Veterans: Dry Eye Symptoms and Anxiety Disorders. *Eye Contact Lens*. 2018 Jan;44(1):50–4.
49. Kato K, Furuhashi K, Suzuki K, Murase T, Sato E, Gotoh M. Overactive bladder and glaucoma:

- a survey at outpatient clinics in Japan. *Int J Urol Off J Japanese Urol Assoc.* 2007 Jul;14(7):595–7.
50. Biaggioni I. Orthostatic Hypotension in the Hypertensive Patient. *Am J Hypertens.* 2018 Nov;31(12):1255–9.
 51. Wang Y, Hu H, Xu K, Wang X, Na Y, Kang X. Prevalence, risk factors and the bother of lower urinary tract symptoms in China: a population-based survey. *Int Urogynecol J.* 2015 Jun;26(6):911–9.
 52. Doubleday AR, Sippel RS. Hyperthyroidism. *Gland Surg.* 2020 Feb;9(1):124–35.
 53. Chung S-D, Chen Y-K, Chen Y-H, Lin H-C. Hyperthyroidism and female urinary incontinence: a population-based cohort study. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2011 Nov;75(5):704–8.
 54. Chaker L, Bianco AC, Jonklaas J, Peeters RP. Hypothyroidism. *Lancet (London, England).* 2017 Sep;390(10101):1550–62.
 55. Mehr SE, Barbul A, Shibao CA. Gastrointestinal symptoms in postural tachycardia syndrome: a systematic review. *Clin Auton Res Off J Clin Auton Res Soc.* 2018 Aug;28(4):411–21.
 56. Barton A, Pal B, Whorwell PJ, Marshall D. Increased prevalence of sicca complex and fibromyalgia in patients with irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol.* 1999 Jul;94(7):1898–901.
 57. Persson R, Wensaas K-A, Hanevik K, Eide GE, Langeland N, Rortveit G. The relationship between irritable bowel syndrome, functional dyspepsia, chronic fatigue and overactive bladder syndrome: a controlled study 6 years after acute gastrointestinal infection. *BMC Gastroenterol.* 2015 Jun;15:66.
 58. Welk B, Baverstock R. Is there a link between back pain and urinary symptoms? *Neurourol Urodyn.* 2020 Feb;39(2):523–32.
 59. Jeng Y-T, Lin S-Y, Hu H-Y, Lee OK, Kuo L-L. Osteoporosis and dry eye syndrome: A previously unappreciated association that may alert active prevention of fall. *PLoS One.* 2018;13(11):e0207008.
 60. Krela-Kaźmierczak I, Szymczak A, Łykowska-Szuber L, Eder P, Linke K. Osteoporosis in Gastrointestinal Diseases. *Adv Clin Exp Med Off organ Wroclaw Med Univ.* 2016;25(1):185–90.
 61. Caplan EO, Abbass IM, Suehs BT, Ng DB, Gooch K, Kirby C, et al. Impact of coexisting overactive bladder in Medicare patients with osteoporosis. *Arch Gerontol Geriatr.* 2018;75:44–50.
 62. Chrischilles E, Rubenstein L, Chao J, Kreder KJ, Gilden D, Shah H. Initiation of nonselective alpha1-antagonist therapy and occurrence of hypotension-related adverse events among men with benign prostatic hyperplasia: a retrospective cohort study. *Clin Ther.* 2001 May;23(5):727–43.
 63. Fang C-W, Chen C-H, Shen K-H, Yang W-C, Muo C-H, Wu S-C. Increased risk of subsequent benign prostatic hyperplasia in non-Helicobacter pylori-infected peptic ulcer patients: a population-based cohort study. *Sci Rep.* 2020 Dec;10(1):21719.
 64. Taheri AR, Allahyari E, Zeinaly M, Nikandish M. The study of dry eye and meibomian glands in psoriasis. *Eur J Ophthalmol.* 2021 Apr;11206721211007096.
 65. Yousaf A, Raiker R, Davis SM, Gayam S, Zinn Z. Association between psoriasis, psoriatic arthritis and gastrointestinal disease : An exploratory nationwide inpatient sample analysis. *Wien Klin Wochenschr.* 2021 Jun;133(11–12):586–93.
 66. Huang H, Deb A, Culbertson C, Morgenshtern K, DePold Hohler A. Dermatological Manifestations of Postural Tachycardia Syndrome Are Common and Diverse. *J Clin Neurol.* 2016 Jan;12(1):75–8.
 67. Blitshteyn S. Autoimmune markers and autoimmune disorders in patients with postural tachycardia syndrome (POTS). *Lupus.* 2015 Nov;24(13):1364–9.
 68. Valdovinos ST, Landry GJ. Raynaud syndrome. *Tech Vasc Interv Radiol.* 2014 Dec;17(4):241–6.
 69. Turk MA, Hayworth JL, Nevskaya T, Pope JE. Ocular Manifestations in Rheumatoid Arthritis, Connective Tissue Disease, and Vasculitis: A Systematic Review and Metaanalysis. *J Rheumatol.* 2021 Jan;48(1):25–34.
 70. Nguyen Y, Mariette X, Salliot C, Gusto G, Boutron-Ruault M-C, Seror R. Chronic diarrhoea and risk of rheumatoid arthritis: findings from the French E3N-EPIC Cohort Study. *Rheumatology (Oxford).* 2020 Dec;59(12):3767–75.
 71. Keller JJ, Liu S-P, Lin H-C. A case-control study on the association between rheumatoid arthritis and bladder pain syndrome/interstitial cystitis. *Neurourol Urodyn.* 2013 Sep;32(7):980–5.

72. Wu M-C, Jan M-S, Chiou J-Y, Wang Y-H, Wei JC-C. Constipation might be associated with risk of allergic rhinitis: A nationwide population-based cohort study. *PLoS One*. 2020;15(10):e0239723.
73. Yenigun A, Dadaci Z, Sahin GO, Elbay A. Prevalence of allergic rhinitis symptoms and positive skin-prick test results in patients with dry eye. *Am J Rhinol Allergy*. 2016;30(2):e26-9.
74. Sinnathurai P, Schrieber L. Treatment of Raynaud phenomenon in systemic sclerosis. *Intern Med J*. 2013 May;43(5):476–83.
75. McMahan ZH. Gastrointestinal involvement in systemic sclerosis: an update. *Curr Opin Rheumatol*. 2019 Nov;31(6):561–8.
76. John G, Avouac J, Piantoni S, Polito P, Fredi M, Cozzi F, et al. Prevalence and Disease-Specific Risk Factors for Lower Urinary Tract Symptoms in Systemic Sclerosis: An International Multicenter Study. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2018 Aug;70(8):1218–27.
77. Medlin JL, Hansen KE, Fitz SR, Bartels CM. A systematic review and meta-analysis of cutaneous manifestations in late- versus early-onset systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum*. 2016 Jun;45(6):691–7.
78. Sivaraj RR, Durrani OM, Denniston AK, Murray PI, Gordon C. Ocular manifestations of systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford)*. 2007 Dec;46(12):1757–62.
79. Li Z, Xu D, Wang Z, Wang Y, Zhang S, Li M, et al. Gastrointestinal system involvement in systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2017 Oct;26(11):1127–38.
80. Haarala M, Alanen A, Hietarinta M, Kiilholma P. Lower urinary tract symptoms in patients with Sjögren's syndrome and systemic lupus erythematosus. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct*. 2000;11(2):84–6.
81. Ito K, Inoue M, Nishii H, Matsumoto T. Prevalence of xerostomia with or without overactive bladder symptoms. *Low Urin Tract Symptoms*. 2021 Apr;13(2):224–9.
82. Abreu GE de, Dourado ER, Alves D de N, Araujo MQ de, Mendonça NSP, Barroso Junior U. FUNCTIONAL CONSTIPATION AND OVERACTIVE BLADDER IN WOMEN: A POPULATION-BASED STUDY. *Arq Gastroenterol*. 2018 Nov;55Suppl 1(Suppl 1):35–40.

APÊNDICE D – MEDICAMENTOS E DISAUTONOMIA

Supplementary Table 2 Drugs used by the subjects and their association with autonomic dysfunction symptoms.

Drug	OI	VM	SM	GI	B	PM
Drugs for symptomatic treatment						
Acetaminophen	1	1	0	2	0	0
Acetaminophen + Codeine	1	1	0	2	0	0
Aspirin	0	0	0	1	0	0
Carisoprodol	2	0	0	0	0	0
Celecoxib	1	1	0	1	1	0
Codeine	1	0	0	1	0	0
Diclofenac	1	1	0	2	1	0
Dihydroergotamine or ergotamine combinations	2	0	1	2	0	0
Etoricoxib	1	0	0	1	0	0
Ibuprofen	2	0	0	2	1	0
Indomethacin	2	1	1	2	0	0
Isometheptene combinations	0	0	0	0	0	0
Ketoprofen	1	1	0	2	1	1
Ketorolac	1	1	1	2	0	0
Mefenamic acid	1	1	0	1	0	0
Meloxicam	1	1	1	2	1	0
Metamizole	1	0	0	0	0	0
Metamizole combinations	1	1	1	1	1	1
Metoclopramide	2	0	0	1	0	0
Morphine	2	1	1	1	0	0
Nalbuphine	2	0	1	1	0	0
Naproxen	1	1	0	2	1	1
Naratriptan	1	0	1	1	0	0
Nimesulide	0	0	0	2	0	0
Oxycodone	1	1	1	2	1	0
Parecoxib	1	0	1	2	0	0
Piroxicam	1	1	0	1	0	0
Rizatriptan	1	1	1	1	0	0
Sumatriptan	2	1	1	1	0	1
Tramadol	2	1	1	2	1	1
Tramadol combinations	2	1	1	2	0	0
Zolmitriptan	1	0	1	1	0	0
Drugs used for headache prevention						
Amitriptyline	1	0	1	1	1	1

Atenolol	2	0	0	1	0	0
Bisoprolol	2	0	1	1	1	0
Botulinum toxin	1	0	1	1	2	0
Candesartan	1	1	0	0	0	0
Carbamazepine	2	1	0	2	0	1
Clonidine	2	0	2	2	0	0
Cyproheptadine	1	0	0	0	0	0
Divalproex sodium	2	1	1	2	1	2
Flunarizine	2	0	0	0	0	2
Memantine	1	1	0	1	1	0
Metoprolol	2	1	1	1	0	0
Nortriptyline	0	0	0	0	0	0
Propranolol	1	1	0	0	0	0
Topiramate	2	1	1	2	1	1
Valproic acid	2	1	1	2	1	2
Venlafaxine	2	1	2	2	1	1
Other drugs used by the subjects for long-term care						
Alendronate	1	0	0	1	0	0
Allopurinol	0	1	0	1	0	0
Alprazolam	2	2	2	2	2	2
Aluminum hydroxide + Magnesium hydroxide + Calcium carbonate	0	0	0	1	0	0
Amlodipine	1	1	0	1	0	0
Atorvastatin	0	1	0	2	1	0
Azithromycin	1	1	0	2	0	1
<i>Bacopa monnieri</i>	0	0	0	0	0	0
Beclomethasone	1	0	0	0	0	0
Betahistine dihydrochloride	0	0	0	1	0	0
Betamethasone (topical)	0	0	0	0	0	0
Bezafibrate	0	0	0	1	0	0
Biotin	0	0	0	0	0	0
Biperiden	0	0	0	0	0	0
<i>Borago officinalis</i>	0	0	0	0	0	0
Bromazepam	2	0	0	1	0	0
Budesonide	1	1	1	2	1	0
Budesonide + Formoterol	1	0	0	0	0	0
Bupropion	2	1	2	2	1	2
Calcium carbonate	0	0	0	0	0	0
Carvedilol	2	1	0	1	1	1
Chlorpromazine	1	0	1	1	1	1

Chlorthalidone	1	1	0	1	0	0
Ciprofibrate	1	1	0	1	0	0
Citalopram	2	1	2	2	1	0
Clobazam	2	1	1	2	1	0
Clomipramine	2	1	2	2	2	2
Clonazepam	2	0	0	1	1	1
Clopidogrel	1	1	0	1	1	0
Coenzyme Q10	0	0	0	0	0	0
Cyanocobalamin + Pyridoxine + Thiamine (oral or injectable forms)	0	0	0	0	0	0
Cyclobenzaprine	2	0	2	1	0	0
Desogestrel	0	0	0	1	0	0
Desvenlafaxine	2	1	2	2	1	1
Dexchlorpheniramine	0	0	0	0	0	0
Dexlansoprazole	0	0	0	1	0	0
Dexpanthenol (topical)	0	0	0	0	0	0
Diazepam	1	0	1	1	0	0
Diosmin + Hesperidin	1	0	0	1	0	0
Domperidone	1	0	0	1	0	0
Doxazosin	2	0	1	1	1	0
Doxepin	1	0	0	1	0	0
Duloxetine	2	1	2	2	1	1
Empagliflozin	1	0	0	1	1	0
Enalapril	1	0	0	1	0	0
Escitalopram	1	0	1	2	0	0
Esomeprazole	1	0	1	1	0	0
Estradiol (patch)	0	0	0	2	0	0
Estradiol + Dienogest	1	0	0	1	0	0
Estradiol + Drospirenone	0	0	1	1	0	0
Estradiol + Norethisterone	0	0	0	1	0	0
Ethinyl estradiol + Chlormadinone	1	0	0	2	0	1
Ethinyl estradiol + Cyproterone	0	0	0	1	0	0
Ethinyl estradiol + Desogestrel	1	0	0	1	0	0
Ethinyl estradiol + Drospirenone	1	0	0	1	1	0
Ethinyl estradiol + Gestodene	0	0	0	1	0	0
Ethinyl estradiol + Levonorgestrel	1	0	0	2	0	0
Finasteride	1	0	0	0	0	0
Fludrocortisone	0	0	0	0	0	0
Fluoxetine	2	1	2	2	1	1

Fluticasone + Salmeterol	1	0	1	1	0	0
Fluvoxamine	2	1	2	2	1	1
Folic acid	0	0	0	0	0	0
Furosemide	0	0	0	0	0	0
Gabapentin	2	1	1	1	1	0
Glibenclamide	0	0	0	1	0	0
Hydrochlorothiazide	0	0	0	1	0	0
Hydroxychloroquine	0	1	0	2	0	1
Insulin	0	0	0	0	0	0
Iron polymaltose	1	0	0	1	0	0
Ivabradine	2	0	0	1	0	1
Lamotrigine	2	2	1	2	1	2
Lactase	0	0	0	0	0	0
Leflunomide	1	2	1	2	1	1
Levomepromazine	0	0	0	0	0	0
Levonorgestrel (intrauterine device)	2	0	0	2	0	0
Levothyroxine	0	0	0	0	0	0
Linagliptin	0	0	0	0	1	0
Lithium	0	0	0	1	1	0
Loratadine	1	0	1	0	0	0
Lorazepam	2	0	0	0	0	0
Losartan	1	0	0	1	0	0
Lysine	0	0	0	1	0	0
Medroxyprogesterone	1	1	1	1	1	0
Melatonin	0	0	0	0	0	0
Metformin	1	1	1	2	0	0
Methotrexate	1	1	0	2	0	0
Methylphenidate	1	1	1	0	0	0
Mirtazapine	1	0	2	2	1	0
Norethisterone	1	0	0	1	0	0
Omega-3	0	1	0	1	0	0
Omeprazole	1	1	0	2	0	0
Oxcarbazepine	2	1	1	2	1	2
Oxybutynin	2	1	2	2	1	1
<i>Paemusboldus</i>	0	0	0	0	0	0
Pantoprazole	1	1	1	2	0	0
Paroxetine	2	1	2	2	1	1
<i>Passifloraincarnata</i>	0	0	0	0	0	0
Phenobarbital	1	0	0	1	0	0

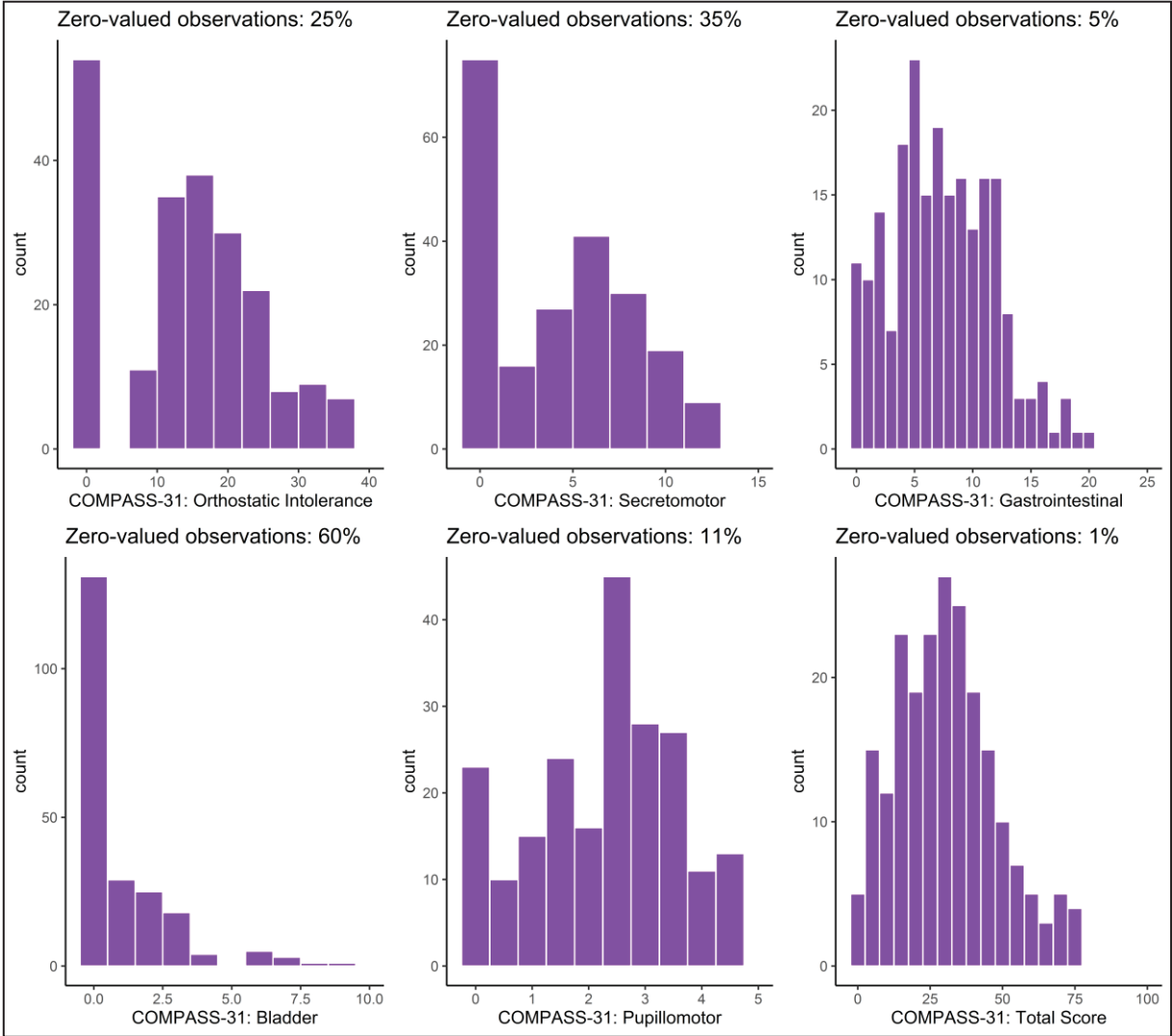
Phenytoin	2	2	1	2	0	1
Prednisolone	0	0	0	1	0	0
Pregabalin	2	0	1	1	1	1
Quetiapine	2	1	2	2	1	1
Ramipril	2	1	0	1	0	0
Ranitidine	0	0	0	0	0	0
Riboflavin	0	0	0	0	0	0
Risperidone	2	1	2	2	2	1
Rosuvastatin	1	0	0	1	0	0
Sertraline	2	1	2	2	1	1
Sibutramine	1	1	2	2	0	0
Simvastatin	0	0	0	1	1	0
Simvastatin + Ezetimibe	0	0	0	1	1	0
Spironolactone	0	0	0	1	0	0
Sucralfate	0	0	0	1	0	0
Tadalafil	1	2	0	2	1	0
Terbinafine (oral)	0	2	0	2	0	1
Thalidomide	2	2	2	2	0	1
Thioridazine	0	0	0	0	0	0
Tibolone	0	0	0	1	0	0
Tizanidine	2	0	2	1	1	0
Trazodone	2	0	2	2	0	2
Trimebutine	0	0	0	0	0	0
<i>Trifolium pratense</i>	0	0	0	0	0	0
Valsartan	2	0	0	0	0	0
Vitamin D	0	0	0	0	0	0
Vortioxetine	1	0	1	2	0	0
Zolpidem	2	1	1	1	1	1

Abbreviations: B: bladder, GI: gastrointestinal, OI: orthostatic intolerance, PM: pupillomotor, SM: secretomotor, VM: vasomotor.

The scores were derived from each drug label. When the autonomic dysfunction is a very common (e.g., $\geq 10\%$) effect of the drug, a 2-point score was given. A lower prevalence (e.g., $\geq 1\%$) warranted a 1-point score. For the orthostatic intolerance domain, symptoms from cerebral hypoperfusion (e.g., dizziness) and the cardiovascular system (e.g., hypotension, palpitation) were considered. The vasomotor domain involves symptoms like skin color changes. The secretomotor symptoms include sweating changes, xerophthalmia, and xerostomia. The most frequent gastrointestinal side effects were nausea, vomiting, constipation, and diarrhea, while dysuria and other symptoms from lower urinary tract inflammation/infection were the most prevalent in the bladder domain. For the pupillomotor system, an abnormal vision was the most frequent drug side effect. In those cases with more than one drug that could interfere with the same domain, only the larger value was recorded (i.e., two 1-point scores were recorded as 1 instead of 2).

APÊNDICE E – DISTRIBUIÇÃO DO COMPASS-31 NOS MIGRANOSOS

Supplementary Figure Distribution of the COMPASS-31 weighted scores stratified by autonomic domain.



ANEXO A – COMPASS-31

Vieira B, et al. Prevalence of autonomic dysfunction in patients with multiple sclerosis, Acta Med Port 2015 Jan-Feb;28(1):51-55

Appendix 1. Portuguese version of COMPASS 31

1. No último ano, alguma vez sentiu-se fraco ou estonteado (sensação de tontura) ou teve dificuldade em pensar logo após se levantar de uma posição sentada ou deitada?

1 Sim

2 Não *Se assinalou Não, vá para a questão 5.*

2. Ao levantar-se, com que frequência sente esses sintomas?

1 Raramente

2 Ocasionalmente

3 Frequentemente

4 Quase sempre

3. Como avalia a gravidade desses sintomas?

1 Ligeira

2 Moderada

3 Grave

4. No último ano, esses sintomas que sentiu:

1 Ficaram muito pior

2 Ficaram um pouco pior

3 Permaneceram quase o mesmo

4 Ficaram um pouco melhor

5 Ficaram muito melhor

6 Desapareceram completamente

5. No último ano, alguma vez notou alterações da cor da sua pele, como vermelho, branco ou arroxeadado?

1 Sim

2 Não *Se assinalou Não, vá para a questão 8.*

6. Que partes do seu corpo foram afetadas por estas alterações de cor?

1 Mãos

2 Pés

7. Estas alterações na sua cor da pele:

- 1 Ficaram muito pior
- 2 Ficaram um pouco pior
- 3 Permaneceram quase o mesmo
- 4 Ficaram um pouco melhor
- 5 Ficaram muito melhor
- 6 Desapareceram completamente

8. Nos últimos 5 anos, que alterações ocorreram na transpiração geral do seu corpo?

- 1 Eu sou muito mais do que costumava
- 2 Eu sou um pouco mais do que costumava
- 3 Eu não notei qualquer alteração na minha transpiração
- 4 Eu sou um pouco menos do que costumava
- 5 Eu sou muito menos do que costumava

9. Sente os seus olhos extremamente secos?

- 1 Sim
- 2 Não

10. Sente a sua boca extremamente seca?

- 1 Sim
- 2 Não

11. Para o sintoma de olhos secos ou boca seca que teve durante o maior período de tempo, esse sintoma:

- 0 Eu não tive nenhum destes sintomas
- 1 Ficou muito pior
- 2 Ficou um pouco pior
- 3 Ficou quase o mesmo
- 4 Ficou um pouco melhor

Vieira B, et al. Prevalence of autonomic dysfunction in patients with multiple sclerosis, Acta Med Port 2015 Jan-Feb;28(1):51-55

- 5 Ficou muito melhor
- 6 Desapareceu completamente

12. No último ano, notou alguma mudança na forma como fica cheio quando come uma refeição?

- 1 Fico cheio muito mais rapidamente agora do que costumava
- 2 Fico cheio mais rapidamente agora do que costumava
- 3 Não notei qualquer mudança
- 4 Fico cheio menos rapidamente agora do que costumava
- 5 Fico cheio muito menos rapidamente agora do que costumava

13. No último ano, sentiu-se excessivamente ou persistentemente cheio (sensação de inchaço) após uma refeição?

- 1 Nunca
- 2 Às vezes
- 3 Uma grande parte do tempo

14. No último ano, vomitou após uma refeição?

- 1 Nunca
- 2 Às vezes
- 3 Uma grande parte do tempo

15. No último ano, teve dor tipo cólica ou dor abdominal com cólica?

- 1 Nunca
- 2 Às vezes
- 3 Uma grande parte do tempo

16. No último ano, teve crises de diarreia?

- 1 Sim
- 2 Não *Se assinalou Não, vá para a questão 20.*

17. Com que frequência isso acontece?

- 1 Raramente

Vieira B, et al. Prevalence of autonomic dysfunction in patients with multiple sclerosis, Acta Med Port 2015 Jan-Feb;28(1):51-55

2 Ocasionalmente

3 Frequentemente

4 Constantemente

18. Como avalia a gravidade das crises de diarreia?

1 Ligeira

2 Moderada

3 Grave

19. Essas crises de diarreia estão:

1 Muito pior

2 Um pouco pior

3 Quase o mesmo

4 Um pouco melhor

5 Muito melhor

6 Desapareceram completamente

20. No último ano, teve prisão de ventre?

1 Sim

2 Não *Se assinalou Não, vá para a questão 24.*

21. Com que frequência tem prisão de ventre?

1 Raramente

2 Ocasionalmente

3 Frequentemente

4 Constantemente

22. Como avalia a gravidade da prisão de ventre?

1 Ligeira

2 Moderada

3 Grave

Vieira B, et al. Prevalence of autonomic dysfunction in patients with multiple sclerosis, Acta Med Port 2015 Jan-Feb;28(1):51-55

23. A sua prisão de ventre está:

- 1 Muito pior
- 2 Um pouco pior
- 3 Quase o mesmo
- 4 Um pouco melhor
- 5 Muito melhor
- 6 Desapareceu completamente

24. No último ano, alguma vez perdeu o controlo da função da sua bexiga?

- 1 Raramente
- 2 Ocasionalmente
- 3 Frequentemente
- 4 Constantemente

25. No último ano, alguma vez teve dificuldade em urinar?

- 1 Raramente
- 2 Ocasionalmente
- 3 Frequentemente
- 4 Constantemente

26. No último ano, alguma vez teve problemas em esvaziar completamente a bexiga?

- 1 Raramente
- 2 Ocasionalmente
- 3 Frequentemente
- 4 Constantemente

27. No último ano, sem óculos de sol ou óculos escuros, a luz brilhante incomodava os seus olhos?

- 1 Nunca *Se assinalou Nunca, vá para a questão 29.*
- 2 Ocasionalmente
- 3 Frequentemente
- 4 Sempre

28. Quão grave é esta sensibilidade à luz brilhante?

- 1 Ligeira
- 2 Moderada
- 3 Grave

29. No último ano, teve dificuldade para focar os seus olhos?

- 1 Nunca *Se assinalou Nunca, vá para a questão 31.*
- 2 Ocasionalmente
- 3 Frequentemente
- 4 Sempre

30. Quão grave é este problema de visão?

- 1 Ligeiro
- 2 Moderado
- 3 Grave

31. O sintoma mais problemático nos seus olhos está:

- 0 Eu não tive nenhum destes sintomas
- 1 Muito pior
- 2 Um pouco pior
- 3 Quase o mesmo
- 4 Um pouco melhor
- 5 Muito melhor
- 6 Desapareceu completamente

ANEXO B – MIDAS

Questionário de Avaliação da Incapacidade por Enxaqueca

Este questionário pode ajudar você e seu médico a melhorar o tratamento das suas dores de cabeça.

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

Lembre-se de considerar os últimos 90 dias consecutivos.

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

FONTE: FRAGOSO (2002).

ANEXO C – PHQ-9

QUESTIONÁRIO SOBRE A SAÚDE DO/A PACIENTE - (PHQ-9)

Durante as últimas 2 semanas, com que frequência você foi incomodado/a por qualquer um dos problemas abaixo?

(Marque sua resposta com "✓")

	Nenhuma vez	Vários dias	Mais da metade dos dias	Quase todos os dias
1. Pouco interesse ou pouco prazer em fazer as coisas	0	1	2	3
2. Se sentir "para baixo", deprimido/a ou sem perspectiva	0	1	2	3
3. Dificuldade para pegar no sono ou permanecer dormindo, ou dormir mais do que de costume	0	1	2	3
4. Se sentir cansado/a ou com pouca energia	0	1	2	3
5. Falta de apetite ou comendo demais	0	1	2	3
6. Se sentir mal consigo mesmo/a — ou achar que você é um fracasso ou que decepcionou sua família ou você mesmo/a	0	1	2	3
7. Dificuldade para se concentrar nas coisas, como ler o jornal ou ver televisão	0	1	2	3
8. Lentidão para se movimentar ou falar, a ponto das outras pessoas perceberem? Ou o oposto – estar tão agitado/a ou irrequieto/a que você fica andando de um lado para o outro muito mais do que de costume	0	1	2	3
9. Pensar em se ferir de alguma maneira ou que seria melhor estar morto/a	0	1	2	3

FOR OFFICE CODING 0 + _____ + _____ + _____
=Total Score: _____

Se você assinalou qualquer um dos problemas, indique o grau de dificuldade que os mesmos lhe causaram para realizar seu trabalho, tomar conta das coisas em casa ou para se relacionar com as pessoas?

**Nenhuma
dificuldade**
☐

**Alguma
dificuldade**
☐

**Muita
dificuldade**
☐

**Extrema
dificuldade**
☐

Desenvolvido pelos Drs. Robert L. Spitzer, Janet B.W. Williams, Kurt Kroenke e colegas, com um subsídio educacional da Pfizer Inc. Não é necessária permissão para reproduzir, traduzir, exibir ou distribuir.

ANEXO D – GAD-7

GAD-7

Durante as últimas 2 semanas, com que frequência
você foi incomodado/a pelos problemas abaixo?

Nenhuma
vez

Vários
dias

Mais da
metade
dos dias

Quase todos
os dias

(Marque sua resposta com "✓")

1. Sentir-se nervoso/a, ansioso/a ou muito tenso/a	0	1	2	3
2. Não ser capaz de impedir ou de controlar as preocupações	0	1	2	3
3. Preocupar-se muito com diversas coisas	0	1	2	3
4. Dificuldade para relaxar	0	1	2	3
5. Ficar tão agitado/a que se torna difícil permanecer sentado/a	0	1	2	3
6. Ficar facilmente aborrecido/a ou irritado/a	0	1	2	3
7. Sentir medo como se algo horrível fosse acontecer	0	1	2	3

(For office coding: Total Score T___ = ___ + ___ + ___)

Desenvolvido pelos Drs. Robert L. Spitzer, Janet B.W. Williams, Kurt Kroenke e colegas, com um subsídio educacional da Pfizer Inc. Não é necessária permissão para reproduzir, traduzir, exibir ou distribuir.

ANEXO E – ESS

Escala de sonolência de EPWORTH (ESS-BR)				
Nome: _____				
Data: _____ Idade (anos) _____				
Qual a probabilidade de você cochilar ou dormir, e não apenas se sentir cansado, nas seguintes situações? Considere o modo de vida que você tem levado recentemente. Mesmo que você não tenha feito algumas destas coisas recentemente, tente imaginar como elas o afetariam. Escolha o número mais apropriado para responder cada questão.				
0 = nunca cochilaria				
1 = pequena probabilidade de cochilar				
2 = probabilidade média de cochilar				
3 = grande probabilidade de cochilar				
Situação	0	1	2	3
Sentado e lendo	0	1	2	3
Assistindo TV	0	1	2	3
Sentado, quieto, em um lugar público (por exemplo, em um teatro, reunião ou palestra)	0	1	2	3
Andando de carro por uma hora sem parar, como passageiro	0	1	2	3
Sentado quieto após o almoço sem bebida de álcool	0	1	2	3
Em um carro parado no trânsito por alguns minutos	0	1	2	3
Obrigado por sua cooperação				

FONTE: BERTOLAZI et al. (2009).