

MARIA GEADA VIEIRA

**RELAÇÃO ENTRE A ENXAQUECA E AS QUEIXAS SUBJETIVAS  
DE MEMÓRIA E SINTOMATOLOGIA DEPRESSIVA**



UNIVERSIDADE DO ALGARVE  
Faculdade de Ciências Humanas e Sociais

2022



MARIA GEADA VIEIRA

**RELAÇÃO ENTRE A ENXAQUECA E AS QUEIXAS SUBJETIVAS  
DE MEMÓRIA E SINTOMATOLOGIA DEPRESSIVA**

Mestrado em Neurociências Cognitivas e Neuropsicologia

Dissertação de Mestrado efetuada sob orientação de:

Professora Doutora Dina Silva e Professora Doutora Alexandra Reis



UNIVERSIDADE DO ALGARVE  
Faculdade de Ciências Humanas e Sociais

2022



# **RELAÇÃO ENTRE A ENXAQUECA E AS QUEIXAS SUBJETIVAS DE MEMÓRIA E SINTOMATOLOGIA DEPRESSIVA**

## **DECLARAÇÃO DE AUTORIA DE TRABALHO**

Declaro ser a autora deste trabalho, que é original e inédito. Autores e trabalhos consultados estão devidamente citados no texto e constam da listagem de referências incluída.

A aluna,

---

(Maria Geada Vieira)

*Copyright* em nome de Maria Geada Vieira

A Universidade do Algarve reserva para si o direito, em conformidade com o disposto no Código do direito de Autor e dos Direitos Conexos, de arquivar, reproduzir e publicar a obra, independentemente do meio utilizado, bem como de a divulgar através de repositórios científicos e de admitir a sua cópia e distribuição para fins meramente educacionais ou de investigação e não comerciais, conquanto seja dado o devido crédito ao autor e editor respetivos.

*“Tudo na vida  
Se faz por recordações.  
Ama-se por memória.”*

Álvaro de Campos

## **Agradecimentos**

Concluir a dissertação simboliza mais uma etapa finalizada, a do percurso académico, que há muito esperava. Foi mais uma experiência de crescimento pessoal e profissional. Estes últimos 5 anos fizeram-me perceber que com esforço e dedicação é sempre possível alcançar os nossos objetivos.

Muitas pessoas me acompanharam nesta caminhada, especialmente os meus colegas de curso, a Cláudia, o Gabriel e a Ana Stella, a quem devo o meu agradecimento por tantas horas de estudo intensivo, partilha de conhecimentos, pela ajuda que ofereciam sempre que algo era necessário e pelos bons momentos.

Um agradecimento especial à minha família e ao meu namorado pelo apoio e paciência que demonstraram sempre que precisava. Por nunca me deixarem desistir de acreditar nas minhas capacidades. Pelo orgulho que debitam em mim dia após dia e por acreditarem que serei uma boa profissional.

Aos meus amigos agradeço a compreensão por todas as vezes que não pude estar presente como gostaria. Obrigada por me fazerem esquecer de todo o trabalho e preocupação que a faculdade trazia, mostrando como é importante descontrair para conseguir atingir mais facilmente os nossos objetivos.

Um grande agradecimento também à minha orientadora, Professora Doutora Dina Silva, pois sem o seu apoio incansável não seria possível a realização deste trabalho. As suas recomendações, o acompanhamento e a procura constante por aperfeiçoamento, foram essenciais. Um grande agradecimento à minha coorientadora, Professora Doutora Alexandra Reis, por se mostrar sempre tão prestável quando era preciso o seu auxílio. A todos os professores que ao longo destes anos me acompanharam e contribuíram para o conhecimento que adquiri. É com enorme gratidão que os relembro a todos.

Por fim, quero agradecer à Unidade de Neuropsicologia do Hospital de Egas Moniz por me permitir realizar o meu estágio curricular na instituição, uma vez que me foi possível encontrar os participantes da minha amostra através da consulta da Cefaleia do Serviço de Neurologia.

A todos, os meus sinceros agradecimentos.

## **Resumo**

A enxaqueca é reconhecida como a segunda desordem mais comum de dor de cabeça no mundo. A sua fisiopatologia envolve todo o cérebro. É um distúrbio crónico com manifestações episódicas durante as quais a maioria dos pacientes fica incapacitada.

O objetivo deste trabalho foi estudar a relação que existe entre a presença de enxaquecas e as queixas subjetivas de memória e a presença de sintomatologia depressiva. Para isto, tentamos avaliar a presença de queixas subjetivas de memória e sintomatologia depressiva em indivíduos com historial de enxaqueca, correlacionando com indicadores da qualidade de vida, com a frequência de crises e anos de diagnóstico.

Foi realizada uma avaliação neuropsicológica a 30 participantes, sendo aplicados diversos instrumentos que avaliaram a atenção, a memória, as funções executivas, a capacidade visuo-construtiva, a qualidade de vida, queixas de memória e sintomatologia depressiva. Os 30 participantes foram divididos em 2 grupos de 15 pessoas (um grupo de controlo e um grupo de sujeitos com enxaqueca).

Os resultados obtidos permitiram perceber que a presença de enxaqueca aumenta a sintomatologia depressiva, mas não aumenta as queixas subjetivas de memória e nem há uma alteração objetiva do desempenho cognitivo. Sujeitos com enxaqueca poderão ter mais queixas de memória, caso o sentimento de frustração e desamparo aumentem, ou se a qualidade de vida piorar. Por outro lado, quanto mais limitado for o seu desempenho nas atividades diárias, maior será a presença de sintomatologia depressiva. Por fim, há uma correlação entre os anos de diagnóstico de enxaqueca e as queixas subjetivas de memória, mas não se verifica nenhuma correlação das queixas de memória ou sintomatologia depressiva com a frequência das crises de enxaqueca.

**Palavras-chave:** enxaqueca; queixas subjetivas de memória; cognição; qualidade de vida; sintomas interictais; sintomatologia depressiva.



## **Abstract**

Migraine is recognized as the second most common headache disorder in the world. Its pathophysiology involves the entire brain. It is a chronic disorder with episodic manifestations during which most patients are incapacitated.

This work aims to study the relationship between the presence of migraines and the presence of subjective memory complaints and depressive symptoms. For that purpose, we assessed the presence of subjective memory complaints and depressive symptoms in individuals with history of migraine, in association with quality of life indicators, the frequency of migraine episodes and the years since diagnosis.

A neuropsychological assessment was carried out on 30 participants, using different instruments that assessed attention, memory, executive functions, visuo-constructive capacity, quality of life, memory complaints and depressive symptoms. The 30 participants were divided into 2 groups of 15 people each (a control group and a migraine subject group).

The results obtained showed that the presence of migraine increases depressive symptoms, but neither increase subjective memory complaints nor the presence of objective cognitive deficits. Subjects with migraine may have more memory complaints if feelings of frustration and helplessness arise, or if the quality of life has worsened. In addition, if their performance in daily activities is limited by migraine episodes, there is a greater chance of experiencing depressive symptoms. Finally, there is a correlation between years with migraine diagnosis and the presence of memory complaints, however, the frequency of migraine episodes did not correlate with memory complaints nor with depressive symptoms.

**Keywords:** migraine; subjective memory complaints; cognition; quality of life; interictal symptoms; depressive symptomatology.



## Índice

<b>1. Introdução</b> .....	15
<b>2. Enquadramento Teórico</b> .....	17
2.1. Enxaqueca .....	17
2.1.1. Fases da Enxaqueca .....	18
2.1.2. Sintomas Neurológicos .....	18
2.1.3. Sintomas Cognitivos .....	19
2.1.4. Prevalência.....	19
2.1.5. Etiologia e Bases Neurais .....	20
1.1.7.1 Evidências Neurofisiológicas Interictais.....	21
2.1.6. Comorbilidades.....	22
2.2. Alterações Cognitivas associadas ao quadro da Enxaqueca.....	23
2.3. Alterações Cognitivas Subjetivas.....	25
2.4. Objetivo do Estudo.....	26
2.5. Hipóteses .....	26
<b>3. Metodologia</b> .....	27
3.1. Tipo de Estudo .....	27
3.2. Identificação da Amostra.....	27
3.3. Procedimento.....	28
3.3.1. Procedimentos para recolha de dados .....	28
3.3.2. Procedimentos para análise de dados.....	29
3.4. Instrumentos .....	29
3.4.1. Inventário de Depressão de Beck (BDI) - Beck, Steer, & Brown, 1996; adaptação portuguesa Campos & Gonçalves, 2011 .....	29
3.4.2. Escala de Qualidade de Vida Específica para a Enxaqueca (MSQ v. 2.1) - Martin et al., 2000 – versão portuguesa disponibilizada por GlaxoSmithKline Research and Development Limited (GSK), desenvolvida por Mapi/ICON .....	29
3.4.3. Memória.....	30
3.4.3.1. Escala de Queixas Subjetivas de Memória (QSM) - Schmand, Jonker, Hooijer, & Lindeboom, 1996; adaptação portuguesa Ginó et al., 2010.....	30
3.4.3.2. Memória Lógica I e II da Escala de Memória de Wechsler III - Wechsler, 1997; adaptação portuguesa Cegoc, 2008 .....	31
3.4.3.3. Pares de Palavras I e II da Escala de Memória de Wechsler III - Wechsler, 1997; adaptação portuguesa Cegoc, 2008 .....	31
3.4.4. Atenção .....	31
3.4.4.1. Teste d2 - Brickenkamp R, 1962; adaptação portuguesa Ferreira & Rocha, 2006 .....	31
3.4.4.2. Memória de Dígitos da Escala de Inteligência de Wechsler para Adultos (WAIS-III) - Wechsler, 1997; adaptação portuguesa Cegoc, 2008.....	32
3.4.4.3. Trail Making Test (A) - Partington & Leiter, 1949; adaptação portuguesa Cavaco et al., 2008, 2013.....	32

3.4.5. Funções Executivas.....	32
3.4.5.1. Trail Making Test (B) - Partington & Leiter, 1949; adaptação portuguesa Cavaco et al., 2008, 2013. ....	32
3.4.5.2. Teste de Stroop – Stroop JR, 1935; adaptação portuguesa Castro, Martins & Cunha, 2003.....	33
3.4.6. Capacidades Visuo-constitutivas .....	33
3.4.6.1. Reprodução Visual I da Escala de Memória de Wechsler III - Wechsler, 1997; adaptação portuguesa Cegoc, 2008 .....	33
3.5. Resultados .....	33
<b>4. Discussão .....</b>	<b>41</b>
<b>5. Conclusão .....</b>	<b>45</b>
<b>6. Referências Bibliográficas .....</b>	<b>47</b>

## **Índice de Tabelas**

Tabela 3.2.1. Estatísticas descritivas (média, desvio-padrão, frequência)

Tabela 3.5.1. Comparação dos dados demográficos entre grupos (clínico e controle)

Tabela 3.5.2. Comparação entre grupos nas escalas de QSM e BDI

Tabela 3.5.3. Comparação entre grupos para cada teste de memória

Tabela 3.5.4. Comparação entre grupos para cada teste de atenção

Tabela 3.5.5. Comparação entre grupos para cada teste de funções executivas.

Tabela 3.5.6. Comparação entre grupos para cada teste de capacidade visuo-construtiva.

Tabela 3.5.7. Correlação entre os indicadores de qualidade de vida específicos para indivíduos com historial de enxaqueca com a presença de queixas subjetivas de memória e sintomatologia depressiva.

Tabela 3.5.8. Correlação entre a presença de sintomatologia depressiva e de queixas subjetivas de memória no grupo clínico com o historial de crises de enxaqueca.

## **Lista de Siglas**

AR: Artrite Reumatoide

BDI: Inventário de Depressão de Beck

ICHD-3: The International Classification of Headache Disorders 3rd Editions

IMC: Índice de Massa Corporal

MSQ: Escala de Qualidade de Vida específica Para Enxaquecas

OMS: Organização Mundial de Saúde

PD: Propagação de despolarização

QSM: Queixas Subjetivas de Memória

RE: Recetores de Estrogénio

RV: Reprodução Visual

TMT: Trail Making Test

WMS: Escala de Memória de Wechsler

## **1. Introdução**

No âmbito do 2.º ano do Curso de Mestrado em Neurociências Cognitivas e Neuropsicologia pela Universidade do Algarve, foi realizado o estudo “Relação entre a Enxaqueca e Queixas Subjetivas de Memória e Sintomatologia Depressiva”.

O objetivo deste trabalho foi estudar a relação existente entre a presença de enxaquecas e queixas cognitivas e emocionais, nomeadamente a presença de queixas subjetivas de memória e sintomatologia depressiva. Para isto, tentamos avaliar a presença de queixas subjetivas de memória e sintomatologia depressiva em participantes com diagnóstico de enxaqueca, tendo em consideração os indicadores de qualidade de vida, frequência de crises e anos de diagnóstico.

As três hipóteses estudadas são as seguintes: “H1: Os indivíduos do grupo clínico apresentam mais queixas subjetivas de memória e sintomatologia depressiva do que indivíduos sem historial de enxaqueca (grupo controlo)”; “H2: Os indicadores de qualidade de vida específicos para indivíduos com historial de enxaqueca correlacionam-se com a presença de queixas subjetivas de memória e sintomatologia depressiva” e “H3: A presença de sintomatologia depressiva e de queixas subjetivas de memória no grupo clínico estão correlacionados com o historial de crises de enxaqueca.”

Em suma, este trabalho pode dar um contributo importante ao nível do conhecimento sobre o impacto da enxaqueca para a perceção de capacidade cognitiva, bem estar emocional e qualidade de vida, podendo sensibilizar os profissionais de saúde para a complexidade do impacto que a presença de enxaquecas pode ter na vida diária.



## 2. Enquadramento Teórico

### 2.1. Enxaqueca

A cefaleia é um exemplo de dor crónica que interfere substancialmente na qualidade de vida, sendo uma das causas mais importantes de perda de dias no trabalho e custos dos serviços de saúde (Souza et al., 2015). A enxaqueca, em particular, é responsável por um número substancial de consultas médicas (Ries, 1984, 1986). Estima-se que as enxaquecas moderadas ou graves afetem mais de 10 milhões de pessoas (Stewart et al., 1992).

Segundo a Sociedade Internacional da Cefaleia, a enxaqueca é classificada como uma cefaleia primária (Souza et al., 2015) que é reconhecida como a segunda desordem mais comum de dor de cabeça no mundo (Stovner et al., 2007). É um distúrbio neurológico, que pode envolver estruturas corticais e subcorticais, e que afeta milhões de pessoas em todo o mundo. (Gil-Gouveia & Martins, 2019). É um distúrbio crónico com manifestações episódicas durante as quais a maioria dos pacientes fica incapacitado (Gil-Gouveia & Martins, 2018).

Tem dois subtipos principais, a Enxaqueca sem aura que é uma síndrome clínica caracterizada por uma cefaleia com características específicas e sintomas associados e a Enxaqueca com aura que é caracterizada principalmente pelos sintomas neurológicos focais transitórios, que geralmente precedem ou por vezes acompanham a cefaleia (ICHD-3, 2018).

A Enxaqueca sem Aura é descrita pelo ICHD-3 como uma “perturbação cefalálgica recorrente que se manifesta em episódios com duração de 4 a 72 horas. Dentro das características típicas desta cefaleia distinguem-se a localização unilateral, a pulsatilidade, a intensidade moderada a grave, o agravamento por atividade física de rotina e a associação com náuseas e/ou fotofobia e fonofobia”. Já a Enxaqueca com Aura é descrita como “episódios recorrentes, com minutos de duração, unilaterais e completamente reversíveis, de sintomas visuais, sensitivos ou outros atribuíveis ao sistema nervoso central que, geralmente, se desenvolvem gradualmente e, em regra, são seguidos por cefaleias e sintomas associados de enxaqueca” (ICHD-3, 2018).

A enxaqueca pode ser ainda dividida em enxaqueca episódica muito frequente ou enxaqueca crónica, com base na sua frequência. A enxaqueca episódica muito frequente é o termo utilizado quando o número de enxaquecas por mês é de pelo menos 8 dias, mas inferior a 15 dias por mês (Manack & Silberstein, 2009). A enxaqueca crónica é o

tipo de enxaqueca que ocorre em 15 ou mais dias por mês, durante mais de 3 meses, em que pelo menos 8 dias por mês, tem as características da cefaleia de enxaqueca (ICHD-3, 2018).

### 2.1.1. Fases da Enxaqueca

Uma crise aguda de enxaqueca pode ser dividida em várias fases. Estas têm implicações importantes na compreensão e tratamento da doença. Blau identificou as fases de enxaqueca: fase prodrômica, fase de aura, fase de cefaleia e a fase de resolução (Blau, 1987). Na fase prodrômica existe uma consciência ou conhecimento de que uma enxaqueca está prestes a ocorrer (Blau, 1987). As auras são perturbações neurológicas totalmente reversíveis que normalmente começam e terminam antes do início da dor de cabeça (Woods et al., 1994). A fase de cefaleia é claramente a fase da enxaqueca que atraiu o maior grau de atenção médica visto que, fornece a base para o diagnóstico da maioria das enxaquecas (Moskowitz, 1984). Por último, a fase de resolução é um período após a dor de cabeça ter sido resolvida onde ainda permanece alguma sintomatologia, como por exemplo: sensibilidade à luz e aos movimentos da cabeça, cansaço e dificuldade de concentração (Cady et al., 1997; Cady, 1998). Sem intervenção, a maioria das enxaquecas resolve-se durante o sono, quando a transmissão de serotonina e os estímulos sensoriais diminuem (Cady et al., 1997; Cady, 1998).

Os sintomas premonitórios e de resolução incluem hiperatividade, hipoatividade, depressão, desejos por certos alimentos, bocejos repetitivos, fadiga e rigidez e/ou dor da nuca (ICHD-3, 2018).

### 2.1.2. Sintomas Neurológicos

Cerca de um terço das enxaquecas experimentam sintomas neurológicos transitórios (Queiroz et al., 1997), tais como alterações sensoriais (Jensen et al., 1986), motoras (Thomsen et al., 2004) ou linguísticas (Almeida et al., 1999), o que indica que outras áreas do córtex, distintas do córtex occipital são afetadas (cit. in Vincent & Hadjikhani, 2007).

Pensa-se que os sintomas neurológicos que envolvem o sistema visual (Silberstein, 2004) caracterizados por flashes de luz ou ziguezague brilhante, escotoma cintilante e expansão de percepções visuais em forma de ferradura (Vincent & Hadjikhani, 2007) sejam o tipo de aura mais frequente (Vincent & Hadjikhani, 2007).

Contudo, segundo Vincent e Hadjikhani (2007), os dados mostram que os sintomas neurológicos da enxaqueca com ou sem aura, possam ser subestimados, como por exemplo, as percepções bizarras na enxaqueca, que podem ser mais frequentes do que se supõe (Morrison, 1990). Atualmente, é defendido que há um envolvimento de distúrbios multissensoriais, por exemplo, luz, som, cheiros, náuseas (Goadsby et al., 2009).

### 2.1.3. Sintomas Cognitivos

Uma revisão sistemática sobre a frequência e tipo de sintomas em quadros de enxaqueca reportou, que as queixas cognitivas eram relatadas mais frequentemente na fase prodrômica (30%) e na fase de dor de cabeça (38%) do ciclo da enxaqueca (Gil-Gouveia & Martins, 2018). As dificuldades mais relatadas pelos pacientes relacionavam-se com diferentes domínios cognitivos como atenção sustentada e dividida, concentração, planejamento, julgamento, iniciativa, velocidade de processamento, linguagem e memória (Gil-Gouveia & Martins 2011; Meyer, 2000). Durante a fase de dor de cabeça, as queixas cognitivas mais frequentes foram “diminuição do pensamento”, “sentir-se distraído ou lento” e “dificuldades de fala” (Gil-Gouveia et al., 2015; 2015). As dificuldades podem persistir além da fase da dor, até ao dia seguinte (Goadsby et al., 2007). Após uma crise, 80% dos pacientes relatam cansaço mental, astenia, humor deprimido e dificuldades de concentração (Blau, 1991; Quintela et al., 2006; Gil-Gouveia & Martins, 2018).

Também na fase prodrômica, os sintomas cognitivos são preditores confiáveis das crises que se aproximam. Num estudo de Giffin e colaboradores (2003), as dificuldades de fala e leitura anteciparam as crises em 92% e 90% dos casos, respetivamente.

Em todas as fases da enxaqueca, os sintomas mais relatados foram comprometimento da capacidade de concentração (37%) e dificuldade de raciocínio (25%) e do pensamento (23%). As queixas menos frequentes foram relacionadas à cognição espacial (Schulte & May, 2016).

### 2.1.4. Prevalência

Segundo a OMS, pelo menos 303 milhões de pessoas em todo o mundo sofrem de enxaqueca (Dhillon et al., 2011), e 50% a 75% das pessoas entre os 18 e os 65 anos tiveram pelo menos uma crise de dor de cabeça por ano no mundo, 30% das quais reportam crises de enxaqueca (OMS, 2016).

A prevalência da enxaqueca antes da adolescência é quase semelhante em ambos os sexos (Dhillon et al., 2011), mas depois da menarca e até à menopausa a sua incidência é maior (70%) nas mulheres do que nos homens (30%) (Dhillon et al., 2011). Este fenómeno aponta para os marcos reprodutivos entre as fêmeas (por exemplo, a menarca, a menstruação, a gravidez, a lactação, a menopausa) que estão direta/indiretamente ligados à enxaqueca (Dhillon et al., 2011). As hormonas podem contribuir diretamente para o problema, mas o seu papel na homeostase dos minerais no corpo também parece desempenhar um papel fundamental na fisiopatologia da enxaqueca (Alstadhaug, 2009; Gupta, et al., 2007).

Existem dados que sugerem que outros cérebros de mamíferos possam experimentar fenómenos semelhantes aos da enxaqueca (Gil-Gouveia & Martins, 2019). Num estudo de Chen e colaboradores (2019) foi possível desencadear experiências semelhantes às da enxaqueca, mas em macacos. Estes apresentaram diminuição do comportamento motor; redução do tempo gasto em atividades diárias; redução da alimentação; inquietação e aumento do comportamento de coçar (Chen et al., 2019).

#### 2.1.5. Etiologia e Bases Neurais

A enxaqueca envolve várias vias neuronais e neurotransmissores na sua fisiopatologia. As redes funcionais que envolvem o hipotálamo, o sistema nervoso central, o sistema nervoso autónomo e a hipófise parecem ser de grande importância (Dhillon et al., 2011).

A enxaqueca é uma condição neurológica cuja etiologia não foi completamente esclarecida (Dhillon et al., 2011). No entanto, alguns estudos indicam que poderá existir influência genética e a enxaqueca ser hereditária. Por outro lado, a natureza progressiva dos sintomas da aura, encaixa-se com o ritmo da propagação da despolarização (PD) que ocorre na depressão, um fenómeno neurofisiológico presente na substância cinzenta de várias espécies (Leão et al., 1945). A propagação da despolarização é uma onda lenta de despolarização celular que ocorre na substância cinzenta em diferentes condições patológicas, nomeadamente no traumatismo crânio-encefálico agudo, acidente vascular cerebral e enxaqueca com aura (Hadjikhani et al., 2001; Milner, 1958). Quando ocorre a propagação da despolarização, a alteração nos gradientes iónicos transmembranares pode levar a um silenciamento das redes neuronais afetadas, promover estados de inflamação neurovascular ou causar dano cerebral permanente (Herreras et al., 2020).

Com o avanço das técnicas de diagnóstico, o contributo vascular para as crises de enxaqueca foi progressivamente desconsiderado, sendo assumido como um epifenómeno que não seria necessário, nem suficiente, para a ocorrência da enxaqueca. No entanto, ainda que seja mais consensual que a enxaqueca é uma patologia neuronal, o facto de substâncias com efeitos vasculares periféricos induzirem crises de enxaqueca e a associação entre a enxaqueca e doenças cardiovasculares, pode colocar de novo em questão o papel vascular nas crises de enxaqueca (Mason et al., 2018). Noutra perspetiva, o envolvimento da ativação nociceptiva, particularmente de caminhos aferentes trigeminais e do hipotálamo, pode ser relevante para as crises de enxaqueca. Isto porque, estudos de imagem cerebral através da Ressonância Magnética angiográfica demonstraram que “a dor de cabeça” da enxaqueca não está associada à vasodilatação cerebral ou meningeal (Schoonman et al., 2008).

Segundo alguns autores, o estrogénio que regula vários genes no gânglio trigeminal pode ter uma potencial relevância para a enxaqueca (Puri et al., 2006; Liverman et al., 2009). Além disso, a estrutura periaquedutal cinzenta, parece estar envolvida na enxaqueca, uma vez que contém uma maior densidade de recetores de estrogénio (RE alfa e RE beta) que podem ser diretamente estimulados por níveis mais elevados de estrogénio que culminam em enxaquecas menstruais (Vanderhorst et al., 2005). No entanto, em contraste com os recetores de estrogénio, também coexistem recetores de progesterona que podem desempenhar um papel anti-nociceptivo na remissão da enxaqueca durante a gravidez (Dhillon et al., 2011).

#### 1.1.7.1 Evidências Neurofisiológicas Interictais

Segundo Gil-Gouveia (2015), os cérebros que sofrem de enxaqueca processam as informações sensoriais de maneira diferente no período interictal.

Interictalmente, os pacientes com enxaqueca são mais sensíveis à luz, têm mais desconforto visual (Aurora et al., 1999), têm maior aversão ao som (Ashkenazi et al., 2009) e são mais sensíveis à estimulação térmica dolorosa (Schwedt et al., 2011).

O défice de habituação que ocorre nos sujeitos com enxaqueca, inicialmente tem uma resposta fraca aos estímulos, mas depois, com a sua repetição, o sujeito deixa de conseguir ignorá-los, originando uma elevada resposta a esses mesmos estímulos (de Tommaso et al., 2014). Posteriormente, a resposta é diminuída para níveis normais (quando ocorre uma crise, quando uma crise está para ocorrer, ou durante o tratamento com medicamentos profiláticos) (Ambrosini & Schoenen, 2006).

### 2.1.6. Comorbilidades

Segundo Schurks e colaboradores (2011), a associação entre as enxaquecas e muitas comorbilidades, é particularmente forte (Schurks et al., 2011) Assim, para um tratamento eficaz da enxaqueca, torna-se necessário identificar as comorbilidades que lhe estão associadas (Lee et al., 2017).

Entre as comorbilidades mais frequentes encontram-se os problemas de sono, obesidade, distúrbios psiquiátricos, doenças autoimunes específicas, doenças vasculares, síndrome do intestino irritável, entre outras (Breslau & Rasmussen, 2001; Hamelsky & Lipton, 2006; Buse, 2013), perturbações de ansiedade e de humor (Torres et al., 2017).

Muitas vezes quem sofre de enxaqueca costuma usar o sono ou a sesta para resolver uma crise. Há uma grande quantidade de literatura sobre o papel do sono na enxaqueca, uma vez que dormir mal e dormir demais têm sido descritos como precipitantes da enxaqueca (Blau, 1987). A enxaqueca pode ocorrer durante o sono e originar despertares noturnos, o que leva a padrões de sono interrompidos (Fox & Davis, 1998).

Num estudo de Barbanti e colegas (2007), a sonolência diurna excessiva foi relatada com mais frequência em pacientes com enxaqueca episódica em comparação ao grupo de controlo. Essa sonolência diurna excessiva foi associada a um aumento da incapacidade da enxaqueca, maiores pontuações de nível de ansiedade e relatos mais frequentes de problemas de sono (na qualidade e eficiência do sono) (Barbanti et al., 2007). A sonolência diurna e a fadiga refletem um mau sono noturno, o que parece contribuir para o agravamento dos sintomas da enxaqueca. A prevalência dos problemas de sono pode ser um fator de risco para a cronicidade da enxaqueca (Sancisi et al., 2010).

A enxaqueca, seja episódica ou crónica, tem comorbilidade com a obesidade (WHO, 1997). Contudo, a maioria dos estudos populacionais gerais mostrou uma associação significativa entre obesidade e enxaqueca em indivíduos em idade reprodutiva (idade média inferior a 50 anos) e nenhuma associação em sujeitos com idade peri-reprodutiva ou pós-reprodutiva (Evans et al., 2012).

Pessoas com obesidade grave (IMC 35-39,9) têm um risco aumentado de mais de 200%. E aqueles com obesidade mórbida (IMC $\geq$ 40) têm um risco de 275% de desenvolver enxaqueca (Vo et al., 2011).

Também os distúrbios afetivos são umas das comorbilidades entre os indivíduos com enxaqueca (Chu et al., 2018). Parece haver uma relação bidirecional entre depressão

e/ou ansiedade e a enxaqueca (Zarcone & Corbetta, 2017). Ilgen e colaboradores afirmam que o risco de suicídio é maior em sujeitos que sofrem de enxaqueca quando comparado com outras condições (como artrite, dor nas costas, dor de cabeça ou fibromialgia) (cit. in Novic et al., 2016).

Alguns estudos sugerem comorbilidade entre doenças autoimunes específicas, tal como Artrite reumatoide (AR), doenças da tireoide (Wag et al., 2017) bem como anormalidades antifosfolipídicas (Islam & Wong, 2017) e a enxaqueca.

Há também uma vasta literatura de evidências sobre a ligação entre a enxaqueca e as doenças vasculares. A enxaqueca está associada a um risco de acidente vascular cerebral isquémico (Sacco & Kurth, 2014). Um estudo prospectivo de Kurth (2016) examinou a ligação da enxaqueca com a doença cardiovascular e descobriu que as mulheres com enxaqueca tinham um risco elevado de infarto do miocárdio, angina e mortalidade cardiovascular (cit. in Kurth et al., 2016). A prevalência da enxaqueca tem um aumento significativo em sujeitos que sofrem do fenómeno de Raynaud (mãos e pés frios) (O’Keeffe & Beetham, 1993).

A enxaqueca também está associada à síndrome do intestino irritável. Existem várias teorias para explicar a possível relação entre as duas doenças e entre elas se encontra a da hiperexcitabilidade do sistema nervoso. Esta leva a uma ativação aumentada de partes do cérebro (hipotálamo, tálamo e tronco cerebral) e que pode resultar num processamento central anormal da dor. A serotonina, que também existe no intestino, pode ser a ligação entre a enxaqueca, a sensibilização da dor e a comunicação com o trato gastrointestinal (Lau et al., 2014).

## 2.2. Alterações Cognitivas associadas ao quadro da Enxaqueca

A maioria dos pacientes com enxaqueca apresenta disfunção cognitiva como parte da síndrome da enxaqueca (Gil-Gouveia et al., 2015; 2016).

O aumento da frequência de crises reduz o ciclo de recuperação de comprometimento nos cérebros que sofrem de enxaqueca, o que demonstra influenciar a responsividade cortical e a influência que pode ter no risco de desenvolver enxaqueca crónica (Aurora & Brin, 2017). Estas descobertas sugerem que crises repetidas, induzem alterações cerebrais adaptativas em áreas relevantes para o processamento cognitivo e apoiam a impressão clínica de que pacientes com enxaqueca episódica de alta frequência, têm um perfil de enxaqueca no qual o declínio cognitivo, as comorbidades (como

distúrbios do sono, ansiedade e perturbações de humor) e uso de medicamentos, se parece assemelhar a pacientes com enxaqueca crónica (Torres et al., 2017).

Em avaliações neuropsicológicas, durante crises de enxaqueca, os clínicos documentaram declínios cognitivos na velocidade de processamento; memória de trabalho; processamento visuo-espacial; atenção imediata e sustentada; aprendizagem verbal; funções executivas (Gil-Gouveia, et al., 2015).

Embora o pior desempenho nos testes cognitivos ocorra durante as crises de enxaqueca (Araújo et al., 2012; Calandre et al., 2002), também podem persistir na fase de resolução pois alguns sujeitos também se queixam de sintomas cognitivos fora das crises de enxaqueca (Vuralli et al., 2018).

É sugerido por descobertas de neuroimagem possíveis regiões (hipocampo, insula, córtex frontal, parietal e temporal) pelas quais a memória é alterada em indivíduos que sofrem de enxaqueca (David et al., 2020). Estes resultados apoiam o que foi verificado em estudos entre crises, que usaram testes cognitivos e encontraram alteração na memória prospetiva (Santangelo et al., 2018), bem como em memórias verbais de curto e longo prazo e visuoespacial (Mulder, 1999; Le Pira et al., 2000), e memória de trabalho (Suhr & Seng, 2012; Le Pira et al., 2004; Yetkin-Ozden et al., 2015).

Existem algumas evidências de alterações fisiológicas pós-ictais, como a alteração regional do fluxo cerebral (Sakai & Meyer, 1978) e a redução da atividade alfa no eletroencefalograma (Schoenen, 1992), o que pode sugerir défices cognitivos temporários.

Também noutros estudos foram encontrados défices cognitivos interictais nos domínios da velocidade psicomotora (Koppen et al., 2011), função executiva (Camarda C., et al., 2007), linguagem (Waldie K. E., et al., 2002), processamento visual (Coleston D. M., et al., 1994), atenção (Mulder E. J., 1999; Hooker W. D., & Raskin N. H., 1986), memória espacial e perceção de movimento (Zeitlin & Oddy, 1984; Santangelo et al., 2016).

Contudo, os resultados são controversos quando falamos em disfunção cognitiva interictal por existir uma elevada heterogeneidade de resultados, provavelmente explicada pela diferença no tamanho da amostra dos estudos, desenho do estudo (hospitalar versus populacional), características da enxaqueca (baixa versus alta frequência de enxaqueca) e presença de comorbidades (particularmente ansiedade e depressão) (Vuralli et al., 2018).

### 2.3. Alterações Cognitivas Subjetivas

Na literatura, nem todos os estudos encontraram alterações cognitivas objetivas entre as crises de enxaqueca, no entanto existem queixas subjetivas importantes que correspondem a uma limitação na qualidade de vida destas pessoas (Mulder, 1999).

O declínio cognitivo subjetivo não é incomum em doentes com enxaqueca. Embora os sintomas cognitivos não sejam considerados entre a sintomatologia principal da enxaqueca, muitas pessoas queixam-se frequentemente de deficiência intelectual (Vuralli et al., 2018) principalmente no que diz respeito à atenção; memórias visuoespaciais e verbais; velocidade de processamento; e funções executivas (Martins et al., 2012; Araújo et al., 2012; Calandre et al., 2002), tanto durante a fase ictal, como pós-ictal (Koppen et al., 2011).

Na prática clínica surgem frequentemente doentes com enxaqueca que se queixam de algum grau de comprometimento de memória em relação ao seu desempenho anterior; declarações comuns deste tipo incluem a incapacidade de se lembrar de números de telefone ou endereços; esquecer o que iam fazer ou dizer num momento específico e incapacidade de recordar o nome de um determinado objeto - anomia (Calandre et al., n.d.).

As dificuldades de memória já foram reportadas em vários estudos com sujeitos que sofrem de enxaqueca (Ai, 1992; Ardila & Sanchez, 1988; Hooker & Raskin, 1986; Zeitlin & Oddy, 1984; Gil-Gouveia et al., 2015). E estes distúrbios cognitivos ocorrem durante todas as fases da mesma, desde a fase prodrómica até à fase de resolução (Arnold, 2018), bem como na fase interictal (Le Pira et al., 2000; Mulder et al., 1999; Vuralli et al., 2018; Arnold, 2018).

Também em vários estudos são associadas queixas subjetivas de memória à enxaqueca, com e sem aura, devido à frequência de crises (Chu et al., 2020). No que diz respeito a esta relação, a alta frequência (ataques por mês) e a longa duração da enxaqueca associam-se, interictalmente, mais queixas de memória verbal e visuoespacial (Le Pira et al., 2000; Waldie et al., 2002; Calandre et al., 2002).

Sujeitos com queixas subjetivas de memória que têm várias crises de enxaqueca, sofrem num impacto muito negativo na sua qualidade de vida (Lee et al., 2017). A presença de queixas subjetivas de memória associa-se a uma menor confiança nas competências laborais para os doentes com enxaqueca, independentemente da qualidade do seu desempenho efetivo. Intervenções como o aumento da autonomia e apoio social

podem fazer a diferença nestas situações e aumentar, de forma significativa, a produtividade de pessoas que sofrem de enxaquecas (Dhaem et al., 2021).

Por outro lado, estudos recentes têm salientado que o impacto das crises de enxaqueca na qualidade de vida também se agrava, de modo significativo, pela presença de sintomatologia depressiva, que pode levar até a uma utilização incorreta da medicação destinada às crises de enxaqueca, agravando assim o quadro clínico (Asif et al., 2022).

Por conseguinte, um conhecimento mais detalhado sobre o impacto de variáveis como as queixas de memória e sintomatologia depressiva para a qualidade de vida estimada dos doentes com enxaqueca, pode ajudar no fornecimento de cuidados de saúde mais eficazes.

## 2.4. Objetivo do Estudo

O objetivo do presente estudo foi avaliar a presença de queixas subjetivas de memória e sintomatologia depressiva em indivíduos com historial de enxaqueca, e correlacionar com indicadores da qualidade de vida, frequência de crises e anos de diagnóstico.

## 2.5. Hipóteses

H1: Os indivíduos do grupo clínico apresentam mais queixas subjetivas de memória e sintomatologia depressiva do que indivíduos sem historial de enxaqueca (grupo controlo).

H2: Os indicadores de qualidade de vida específicos para indivíduos com historial de enxaqueca correlacionam-se com a presença de queixas subjetivas de memória e sintomatologia depressiva.

H3: O historial de crises de enxaqueca correlaciona-se com a presença de sintomatologia depressiva e de queixas subjetivas de memória.

### 3. Metodologia

#### 3.1. Tipo de Estudo

O presente estudo é constituído por 2 grupos de 15 participantes cada em que não houve manipulação experimental. É um estudo exploratório de design correlacional.

#### 3.2. Identificação da Amostra

A amostra conta com 30 sujeitos (15 com diagnóstico de enxaqueca crónica ou episódica e 15 controlos saudáveis).

Os critérios de inclusão para o grupo clínico foram 1) ter idade entre 18 e 60 anos; 2) ter pelo menos a 4ª classe; 3) doentes com mais de 8 dias de enxaqueca/cefaleia por mês - seja enxaqueca crónica ou episódica. Nos critérios de exclusão não podia existir histórico de outras doenças neurológicas ou psiquiátricas (exceto a presença de sintomatologia depressiva e/ou ansiosa).

Os critérios de inclusão para o grupo de controlo foram 1) ter idade entre 18 e 60 anos; 2) ter pelo menos a 4ª classe. Nos critérios de exclusão não podia haver histórico de doenças neurológicas (incluindo crises de enxaqueca) ou psiquiátricas (exceto presença de sintomatologia depressiva e/ou ansiosa).

Como se pode verificar na tabela 3.2.1, a frequência do género masculino no grupo clínico foi 2 ou seja, 13,3% e a frequência do género feminino foi 13, o que corresponde a 86,7%. Para o grupo de controlo verificou-se a mesma distribuição de géneros.

No grupo clínico a média das idades (ver tabela 3.2.1) foi de 50 anos ( $49,9 \pm 9,7$ ) e média da escolaridade foi de 16 anos ( $15,6 \pm 3,2$ ). Quanto ao grupo de controlo a média das idades foi de 41 anos ( $40,5 \pm 9,9$ ) e a média da escolaridade foi de 16 anos ( $15,7 \pm 1,7$ ).

Tabela 3.2.1. Estatísticas descritivas (média, desvio-padrão, frequência)

	<b>Grupo Clínico (n=15)</b>	<b>Grupo de Controlo (n=15)</b>
Idade (Média±DP)	39,87±9,73	40,47±9,92
Escolaridade (Média±DP)	15,60±3,18	15,67±1,72
Género feminino	13	13
Género masculino	2	2

n= Amostra; DP= Desvio-padrão

### 3.3. Procedimento

#### 3.3.1. Procedimentos para recolha de dados

O grupo clínico foi recrutado na consulta da Cefaleia do Serviço de Neurologia do CHLO-Hospital de Egas Moniz e também através da comunidade. No caso do grupo de controlo a amostra é de conveniência, ou seja, foi recrutada a partir da comunidade, seguindo critérios de emparelhamento por género, idade e escolaridade.

Aos dois grupos de participantes (grupo com enxaqueca e grupo de controlo) foi entregue um Termo de Consentimento Informado, onde lhes foi explicado que os seus dados são confidenciais e que todos os participantes são livres de desistir da investigação a qualquer momento.

Também se entregou um breve questionário sociodemográfico para recolha de informações acerca dos participantes, nomeadamente, o nome, a idade, o género, a escolaridade, a profissão e informações relevantes da história clínica.

Todos os participantes foram submetidos a uma avaliação neuropsicológica com diversos instrumentos que avaliam a atenção, a memória, as funções executivas e também as capacidades visuo-construtivas/espaciais considerados bons preditores do desempenho funcional do sujeito. Antes de iniciar cada sessão de avaliação, aos sujeitos do grupo clínico foi questionado se estavam com uma crise de enxaqueca no dia da avaliação ou se houve alguma muito recentemente (exemplo: dia anterior), pois influencia o desempenho cognitivo e, por esse motivo, a sessão teria que ser reagendada.

Para além do consentimento informado e do questionário sociodemográfico os participantes foram avaliados através do Inventário de Depressão de Beck (BDI), da Escala de Queixas Subjetivas de Memória (QSM), do Teste d2, da Memória Lógica da

Escala de Memória da Wechsler (WMS-III), dos pares de palavras da WMS-III, da Memória de Dígitos da WMS-III, do Trail Making Test (A e B), da Reprodução Visual I da WMS-III e por fim, do Teste de Stroop.

Contudo, a Escala de Qualidade de Vida Específica para Enxaqueca (MSQ) foi entregue apenas ao grupo clínico.

### 3.3.2. Procedimentos para análise de dados

Os dados foram tratados com recurso ao software informático *IMB SPSS Statistics*, versão 20.0, onde foi feita uma análise detalhada dos dados, através de estatística descritiva para a descrição da amostra, teste de Mann-Whitney para comparação dos grupos (devido ao tamanho da amostra e da distribuição não-normal de algumas variáveis) e análises correlacionais (Correlação de Spearman). As informações recolhidas foram utilizadas exclusivamente para fins académicos, não se tratando de qualquer avaliação para diagnóstico clínico. Os dados recolhidos foram processados até ao fim do período da recolha, após o qual foram destruídos.

## 3.4. Instrumentos

### 3.4.1. Inventário de Depressão de Beck (BDI) - Beck, Steer, & Brown, 1996; adaptação portuguesa Campos & Gonçalves, 2011

É um questionário com 21 itens de autorresposta, para caracterização da presença de sintomatologia depressiva e medição da sua severidade. Para cada um dos itens há quatro opções de resposta (variando de 0 a 3) entre as quais o sujeito escolhe a mais aplicável a si mesmo para descrever como se sentiu na última semana, incluindo o dia de hoje.

### 3.4.2. Escala de Qualidade de Vida Específica para a Enxaqueca (MSQ v. 2.1) - Martin et al., 2000 – versão portuguesa disponibilizada por GlaxoSmithKline Research and Development Limited (GSK), desenvolvida por Mapi/ICON

A Escala de Qualidade de Vida Específica para a Enxaqueca (MSQ) procura medir o impacto da enxaqueca na qualidade de vida relacionada com saúde do paciente nas

últimas quatro semanas em três dimensões: Função Restritiva (FR), Função Preventiva (FP) e Função Emocional (FE).

É composta por 14 itens que investigam estes 3 domínios. A Função Restritiva consiste em 7 itens que descrevem o grau em que o desempenho das atividades normais é limitado pela enxaqueca. A Função Preventiva é composta por 4 itens e está relacionada com o grau em que o desempenho das atividades normais é interrompido pela enxaqueca. A Função Emocional, que apenas tem 3 itens, diz respeito ao sentimento de frustração e desamparo, medindo assim os efeitos emocionais da enxaqueca. Cada domínio é constituído por perguntas com várias opções de resposta, de entre as quais os indivíduos devem escolher a que mais se adequa à sua realidade. Estas opções variam de “nunca” até “sempre”.

A aplicação consiste em informar a pessoa de que vai preencher um questionário relacionado com a qualidade de vida, específico para pessoas com enxaquecas. A pessoa tem de pensar no seu último mês para poder responder ao questionário. É necessário referir que vai ter 14 perguntas sobre a qualidade de vida e que vai selecionar apenas uma resposta.

Quanto à cotação da escala, cada item é pontuado de acordo com uma Escala de Likert de 6 pontos. Posteriormente é feita a soma de cada domínio. A cada domínio está atribuída uma fórmula para calcular o valor final do domínio. Após o cálculo das fórmulas, é feito o somatório dos três domínios que vai resultar no valor numérico final. Este valor varia de 0 a 100, sendo que, quanto mais próximo de 100, melhor o nível de funcionamento e qualidade de vida.

### 3.4.3. Memória

#### 3.4.3.1. Escala de Queixas Subjetivas de Memória (QSM) - Schmand, Jonker, Hooijer, & Lindeboom, 1996; adaptação portuguesa Ginó et al., 2010

O QSM avalia a perceção que o sujeito tem acerca da sua memória. Este questionário é composto por dez questões retiradas do *Cambridge Examination for Mental Disorders of the Elderly (CAMDEX)*. É composto por 10 itens que variam de 0 (ausência de queixa) a 1, 2 ou 3 pontos, conforme a gravidade da queixa, podendo somar um máximo de 21 pontos. Valores superiores a 4 pontos são indicativos de presença de

queixas de memória significativas.

3.4.3.2. Memória Lógica I e II da Escala de Memória de Wechsler III - Wechsler, 1997; adaptação portuguesa Cegoc, 2008

O subteste Memória Lógica da WMS-III avalia a memória episódica nas condições de evocação imediata e diferida. É dividida em Memória lógica I e II, na ML I existe uma apresentação verbal de 2 histórias curtas ao sujeito, que devem ser evocadas logo de seguida (a segunda história é lida e evocada 2 vezes). E na Memória Lógica II, que ocorre após um intervalo de 25 a 30 minutos, procede-se ao pedido de evocação diferida das duas histórias e, posteriormente, faz-se uma tarefa de reconhecimento (questões sim/não) de cada uma das histórias.

3.4.3.3. Pares de Palavras I e II da Escala de Memória de Wechsler III - Wechsler, 1997; adaptação portuguesa Cegoc, 2008

O subteste de Pares de Palavras da WMS-III avalia a capacidade de aprendizagem associativa (Pares de palavras I) e a sua evocação diferida (Pares de palavras II). É dividido em Pares de palavras I, onde é apresentada uma lista de 8 pares de palavras, e de seguida lê-se a 1ª palavra do par e o sujeito deverá dizer a palavra associada. Caso o sujeito não consiga completar o conjunto de pares da lista, esta é lida novamente, sendo que este processo pode ocorrer até três vezes. E Pares de Palavras II, que é aplicado 25 a 30 minutos depois, volta-se a apresentar oralmente a 1ª palavra de cada um dos pares e o sujeito tem de dizer a palavra associada. De seguida, lê-se uma lista de 24 pares de palavras e o participante tem de reconhecer, os pares da lista anterior.

3.4.4. Atenção

3.4.4.1. Teste d2 - Brickenkamp R, 1962; adaptação portuguesa Ferreira & Rocha, 2006

O d2 é um teste com tempo limite (10 min), que permite avaliar a atenção seletiva

e a capacidade de concentração. Esta prova mede também a velocidade de processamento da informação, a precisão nesse processamento e aspetos qualitativos relacionados com o desempenho. A tarefa consiste em procurar em cada linha, da esquerda para a direita, as letras “d” com dois traços (p.e., dois traços para cima, dois traços para baixo ou um traço em cima e um em baixo) e assinalá-las com um traço (/).

3.4.4.2. Memória de Dígitos da Escala de Inteligência de Wechsler para Adultos (WAIS-III) - Wechsler, 1997; adaptação portuguesa Cegoc, 2008

O subteste Memória de dígitos da WAIS-III é composto por uma apresentação de números e o indivíduo tem de repetir a sequência de números, quando o examinador acaba de a dizer, para a condição direta e tem de repetir, mas ao contrário, para a condição inversa. Este subteste avalia principalmente a capacidade de memória de trabalho, caso seja na ordem inversa, e a memória imediata e a atenção no caso da ordem direta.

3.4.4.3. Trail Making Test (A) - Partington & Leiter, 1949; adaptação portuguesa Cavaco et al., 2008, 2013.

O TMT foi desenvolvido como parte da Bateria de Teste Individual do Exército (1944) e foi usado em 1946 por Armitage para avaliar os efeitos da lesão cerebral em soldados. É constituído por duas partes (A e B). A parte A do teste mede a atenção, as sacadas visuais e a velocidade de coordenação visuo-motora e o processamento de informações. Nesta parte os participantes desenham linhas para conectar consecutivamente 25 números o mais rápido possível.

3.4.5. Funções Executivas

3.4.5.1. Trail Making Test (B) - Partington & Leiter, 1949; adaptação portuguesa Cavaco et al., 2008, 2013.

A parte B do TMT avalia a memória de trabalho e as funções executivas, particularmente, a capacidade de alternar entre conjuntos de estímulos. Nesta parte os

participantes desenham linhas para conectar números e letras consecutivamente, alternando entre as duas sequências (por exemplo, 1-A-2-B, etc.) progressivamente até o número 13 o mais rápido possível.

#### 3.4.5.2. Teste de Stroop – Stroop JR, 1935; adaptação portuguesa Castro, Martins & Cunha, 2003

O Teste de Stroop avalia a flexibilidade cognitiva e a resistência à interferência de estímulos externos. É constituído por 3 páginas, cada uma delas contendo 100 elementos, distribuídos em cinco colunas. Na primeira página estão impressas a tinta preta as palavras “vermelho”, “verde” e “azul”. A segunda página contém 100 elementos iguais (XXXX) impressos a tinta azul, verde e vermelho. A última página é impressa com as palavras da primeira página na cor da segunda página, sendo que esta última página corresponde à condição de interferência, onde é possível avaliar a capacidade de controlo inibitório.

#### 3.4.6. Capacidades Visuo-construtivas

##### 3.4.6.1. Reprodução Visual I da Escala de Memória de Wechsler III - Wechsler, 1997; adaptação portuguesa Cegoc, 2008

O subteste de Reprodução Visual I da WMS-III consiste em observar e tentar memorizar e desenhar posteriormente, sem ter a imagem original disponível, cinco imagens de figuras geométricas impressas que apresentam complexidade crescente. A complexidade foi definida por um número maior de componentes gráficos. Este subteste avalia as habilidades de memorização e reprodução de estímulos visuais.

### 3.5. Resultados

A tabela 3.5.1 corresponde ao teste estatístico U de Mann-Whitney que foi realizado para perceber se existem diferenças significativas entre os grupos nas variáveis demográficas. Como se pode observar, não existem diferenças significativas para a idade e a escolaridade entre os grupos.

*Tabela 3.5.1. Comparação dos dados demográficos dos grupos (clínico e controlo)*

	<b>Grupo Clínico</b>	<b>Grupo de Controlo</b>	
	Média±DP	Média±DP	Mann Whitney
Idade	39,87±9,73	40,47±9,92	U=107,00 ( <i>p</i> =0,82)
Escolaridade	15,60±3,18	15,67±1,72	U=96,50 ( <i>p</i> =0,50)
Género	1,13±0,35	1,13±0,35	1,00

DP= Desvio-padrão; *p*= valor *p*; Valor significativo= \**p*<0,05; U=Teste de Mann-Whitney; <sup>1</sup>χ= 1,00 (df=1)

A tabela 3.5.2 diz respeito aos valores da escala de queixas subjetivas de memória e do inventário de depressão de Beck, apresentando as diferenças significativas entre o grupo clínico e o grupo de controlo. Encontrámos diferenças significativas entre os dois grupos, relativamente ao inventário de depressão de Beck (U=60,00 e *p*=0,03). Quanto à escala de queixas subjetivas de memória não foram encontradas diferenças significativas.

*Tabela 3.5.2. Comparação entre grupos nas escalas de QSM e BDI*

	<b>Grupo Clínico</b>	<b>Grupo de Controlo</b>	
	Média±DP	Média±DP	Mann Whitney
BDI	11,53±9,77	4,93±3,13	U=60,00 ( <i>p</i> =0,03)*
QSM	7,20±4,00	5,07±3,54	U=82,50 ( <i>p</i> =0,21)

Valor Significativo= \**p*<0,05; BDI= Inventário de depressão de Beck; QSM= Escala de queixas subjetivas de memória; U=Teste de Mann-Whitney; DP= Desvio-padrão; *p*= valor de *p*

A tabela 3.5.3 apresenta a comparação entre o grupo clínico e o grupo de controlo relativamente às provas de memória aplicadas, mas não foi possível observar diferenças significativas entre os grupos.

Tabela 3.5.3. Comparação entre grupos para cada teste de memória

Prova	Grupo Clínico		Mann-Whitney
	Média±DP	Média±DP	
MLI_1ª_EV	12,27±3,15	12,73±1,98	U=104,00 (P=0,72)
MLI_T	12,00±3,05	12,60±1,99	U=101,50 (P=0,64)
MLI_UT	13,27±4,04	13,93±2,63	U=109,00 (P=0,88)
MLI_EA	10,40±4,47	9,27±2,89	U=90,50 (P=0,36)
MLII_T	12,73±2,63	13,33±1,84	U=97,00 (P=0,52)
MLII_UT	12,33±3,11	12,80±1,78	U=110,00 (P=0,92)
MLII_RET	12,00±2,39	12,73±2,31	U=90,50 (P=0,35)
PPI_T	10,47±3,54	10,47±2,50	U=100,00 (P=0,60)
PPI_EA	10,20±3,17	11,13±3,09	U=93,00 (P=0,41)
PPII_T	11,60±2,67	10,93±2,23	U=92,50 (P=0,40)
PPII_RET	11,60±2,41	11,00±3,12	U=109,50 (P=0,70)

Valor significativo= \*p<0,05; U=Teste de Mann-Whitney; P= valor p; DP= Desvio-padrão; MLI\_1ª\_Ev= 1ª evocação da memória lógica I; MLI\_T= Total das evocações da memória lógica I; MLI\_UT= Total de unidades temáticas da memória lógica I; MLI\_EA= Evolução na aprendizagem da memória lógica I; MLII\_T= Total das evocações da memória lógica II; MLII\_UT= Total de unidades temáticas da memória lógica II; MLII\_RET= Retenção da memória lógica II; PPI\_T= Total das evocações dos pares de palavras I; PPI\_EA= Evolução na aprendizagem dos pares de palavras I; PPII\_T= Total das evocações dos pares de palavras II; PPII\_RET= Retenção dos pares de palavras II.

A tabela 3.5.4 apresenta a comparação entre o grupo clínico e o grupo de controle relativamente às provas aplicadas de atenção, mas não se encontraram diferenças significativas.

Tabela 3.5.4. Comparação entre grupos para cada teste de atenção

Prova	Grupo Clínico Grupo de Controle		Mann-Whitney
	Média±DP	Média±DP	
D2_TC	56,87±32,48	74,00±29,81	U=83,00 (P=0,22)
D2_TA	55,60±29,66	78,33±23,10	U=67,00 (P=0,06)
D2_TE	56,00±32,94	79,53±26,89	U=71,50 (P=0,09)
D2_IC	56,47±29,70	79,93±22,90	U=66,50 (P=0,06)
D2_IV	57,87±27,94	64,67±24,24	U=97,00 (P=0,52)
D2_PE	53,07±30,25	60,33±23,94	U=105,00 (P=0,75)
MD_DIR <sup>1</sup>	2,02±1,33	2,57±2,00	U=93,50 (P=0,43)
MD_INV <sup>1</sup>	1,33±2,40	2,54±3,41	U=78,50 (P=0,16)
TMTA	10,60±1,45	10,40±1,84	U=100,00 (P=0,59)

Valor significativo= \*p<0,05; U=Teste de Mann-Whitney; P= valor p; DP= Desvio-padrão; <sup>1</sup>= testes que têm notas Z; D2\_TC= Total de caracteres processados no teste de atenção d2; D2\_TA= Total de acertos no teste de atenção d2; D2\_TE= Total de erros no teste de atenção d2; D2\_IC= Índice de concentração no teste de atenção d2; D2\_IV= Índice de variabilidade no teste de atenção d2; D2\_PE= Percentagem de erros no teste de atenção d2; MD\_DIR= Memória de dígitos em sentido direto; MD\_INV= Memória de dígitos em sentido inverso; TMTA= Trail making test parte A.

A tabela 3.5.5 apresenta a comparação entre o grupo clínico e o grupo de controle relativamente às provas aplicadas de funções executivas, mas não foi possível encontrar diferenças significativas.

*Tabela 3.5.5. Comparação entre grupos para cada teste de funções executivas*

Prova	Grupo Clínico	Grupo de Controle	Mann-Whitney
	Média±DP	Média±DP	
TMTB	10,27±1,79	11,47±1,55	U=69,50 (P=0,07)
STROOP_P <sup>2</sup>	47,33±7,92	50,80±6,78	U=84,50 (P=0,24)
STROOP_C <sup>2</sup>	44,3±7,29	46,40±7,65	U=89,00 (P=0,33)
STROOP_CP <sup>2</sup>	48,20±6,20	49,73±7,81	U=103,00 (P=0,69)
STROOP_INT <sup>2</sup>	51,53±7,13	51,53±6,19	U=99,00 (P=0,58)

Valor significativo= \*p<0,05; U=Teste de Mann-Whitney; P= valor p; DP= Desvio-padrão; <sup>2</sup>= testes que têm notas T; TMTB= Trail making test parte B; STROOP\_P= Subteste da palavra no teste de stroop; STROOP\_C= Subteste da cor no teste de stroop; STROOP\_CP= Subteste da cor-palavra no teste de stroop; STROOP\_INT= Pontuação de interferência no teste de stroop;

A tabela 3.5.6 apresenta a comparação entre o grupo clínico e o grupo de controle relativamente à prova aplicada de capacidade visuo-construtiva, mas não se encontraram diferenças significativas.

*Tabela 3.5.6. Diferenças significativas entre grupos segundo cada teste cognitivo de capacidade visuo-construtiva*

Prova	Grupo Clínico	Grupo de Controle	Mann-Whitney
	Média±DP	Média±DP	
RVI	12,40±2,23	13,47±2,70	U=84,50 (P=0,24)

Valor significativo= \*p<0,05; U=Teste de Mann-Whitney; P= valor p; DP= Desvio-padrão; RVI= Reprodução visual I.

Na tabela 3.5.7 estão representadas as correlações entre a escala de qualidade de vida específica para enxaquecas com a escala de queixas subjetivas de memória, a escala de sintomatologia depressiva, a frequência de crises e os anos de diagnóstico de enxaqueca para o grupo clínico. As correlações significativas encontradas são entre a escala de queixas subjetivas de memória e a função emocional e resultado total da escala de qualidade de vida específica para enxaquecas ( $r_s=-0,57$  e  $p=0,04$ ;  $r_s=-0,57$  e  $p=0,03$ ),

entre o inventário de depressão de Beck e a função restritiva da escala de qualidade de vida específica para enxaquecas ( $r_s=-0,62$  e  $p=0,02$ ).

*Tabela 3.5.7. Correlação entre os indicadores de qualidade de vida específicos para indivíduos com historial de enxaqueca com a presença de queixas subjetivas de memória e sintomatologia depressiva.*

<b>Grupo Clínico</b>				
	MSQ-Função Restritiva	MSQ-Função Preventiva	MSQ-Função Emocional	MSQ - Total
QSM	-0,48 ( $p=0,08$ )	-0,35 ( $p=0,22$ )	-0,57 ( $p=0,04$ )**	-0,57 ( $p=0,03$ )**
Beck	-0,62 ( $p=0,02$ )**	-0,08 ( $p=0,80$ )	-0,41 ( $p=0,14$ )	-0,46 ( $p=0,10$ )
Frequência enxaquecas	0,15 ( $p=0,62$ )	0,01 ( $p=0,97$ )	-0,23 ( $p=0,44$ )	-0,00 ( $p=0,99$ )
Anos com diagnóstico de enxaqueca	-0,25 ( $p=0,40$ )	-0,45 ( $p=0,11$ )	-0,48 ( $p=0,09$ )	-0,47 ( $p=0,09$ )

Valor significativo= \* $p<0,05$ ; QSM= Escala de queixas subjetivas de memória; BDI= Inventário de depressão de Beck; MSQ= Escala de qualidade de vida específica para enxaquecas.

Na tabela 3.5.8 é possível observar que, no grupo clínico, a correlação entre os anos de diagnósticos de enxaqueca e a escala de queixas subjetivas de memória, apresenta valores significativos ( $r_s=0,63$  e  $p=0,02$ ). As restantes correlações não são significativas.

*Tabela 3.5.8. Correlação entre a presença de sintomatologia depressiva e de queixas subjetivas de memória no grupo clínico com o historial de crises de enxaqueca.*

<b>Grupo Clínico</b>		
	Frequência enxaquecas	Anos com diagnóstico de enxaqueca
QSM	0,04 <i>p=(0,70)</i>	0,63 <i>p=(0,02)**</i>
Beck	0,44 <i>p=(0,10)</i>	0,24 <i>p=(0,42)</i>

Valor significativo= \*\* $p < 0,05$ ; QSM= Escala de queixas subjetivas de memória; BDI= Inventário de depressão de Beck.



## 4. Discussão

O presente trabalho teve como principal finalidade estudar a presença de queixas subjetivas de memória e sintomatologia depressiva em indivíduos com historial de enxaqueca, correlacionando com indicadores da qualidade de vida, com a frequência de crises e anos de diagnóstico.

Foi realizada uma análise transversal a uma amostra de 30 participantes, dividida em dois grupos: um grupo com enxaqueca crónica ou episódica diagnosticada (grupo clínico) e um grupo sem histórico de enxaqueca (grupo de controlo).

Relativamente à primeira hipótese proposta encontramos diferenças significativas entre os grupos com uma maior presença de sintomatologia depressiva no grupo clínico. No grupo de indivíduos que sofrem de enxaqueca a presença de sintomatologia depressiva vai de encontro ao estudo de Crisp e colaboradores (1977) que refere níveis significativamente altos de depressão em participantes com diagnóstico de enxaqueca. No nosso caso, o valor médio da escala BDI foi superior ao ponto de corte para a população portuguesa ( $p=10$ ), evidenciando assim a gravidade da sintomatologia depressiva para os casos com enxaqueca.

Por outro lado, não se verificaram diferenças significativas entre os grupos relativamente à presença de queixas subjetivas de memória. Mas o facto de os grupos não diferirem no que diz respeito às suas queixas de memória não significa que apresentem poucas queixas, pelo contrário, os dois grupos apresentam um valor médio na escala QSM superior ao ponto de corte para a população portuguesa ( $p=4$ ). Talvez por ser um problema que preocupa as pessoas na faixa etária mais produtiva a nível do trabalho (Laforce & McLean, 2005), como é o caso da nossa amostra. Apesar destes resultados, importa salientar que em estudos recentes se tem confirmado a presença de maiores queixas subjetivas de memória em participantes com historial de enxaqueca (Martins et al, 2020; Chu et al., 2020).

No que diz respeito às funções cognitivas avaliadas (memória, atenção, funções executivas e capacidade visuo-construtiva), os grupos não diferiram, o que nos indica que, apesar do historial de enxaqueca e a presença de maior sintomatologia depressiva, o grupo clínico apresenta um desempenho cognitivo semelhante ao grupo controlo. Um estudo de revisão de literatura analisou a presença de défices cognitivos na fase prodrómica, fase de crise e de resolução, tendo verificado que apesar de existirem défices

nas fases prodrômica e de crise, nos períodos entre crises não existem alterações cognitivas significativas, apenas queixas de fadiga (Gil-Gouveia e Martins, 2018).

Crises de enxaqueca recorrentes e muitas vezes imprevisíveis com sintomas de dor de cabeça, fotofobia, fonofobia, náusea e vômito interferem significativamente no funcionamento diário e na produtividade dos pacientes com enxaqueca (Osterhaus et al., 1994; Solomon et al., 1993). Os prejuízos funcionais causados pelos sintomas de enxaqueca podem forçar os pacientes a ficarem acamados até que os sintomas desapareçam (Stang & Osterhaus, 1993). Entre as crises, a natureza imprevisível das mesmas, e a incapacidade de prevenir interrupções induzidas pela enxaqueca nas atividades diárias normais, provavelmente contribuem para prejuízos na qualidade de vida. Medidas de qualidade de vida representam uma importante ferramenta para avaliar o impacto considerável das crises de enxaqueca nas diferentes fases (prodrômica, crise e resolução) (Osterhaus et al., 1994; Solomon et al., 1993; 1995). Estas alterações clinicamente importantes podem ser melhor detetadas usando instrumentos específicos da doença, que medem as limitações e restrições funcionais associadas a um estado de doença específico (Jaeschke & Guyatt, 1991).

Usamos a escala de *Qualidade de Vida Específica para Enxaquecas – MSQ* para avaliar se nos sujeitos com enxaqueca a qualidade de vida se correlacionava com a presença de queixas subjetivas de memória e de sintomatologia depressiva (2<sup>a</sup>. hipótese).

A correlação entre a escala de queixas subjetivas de memória e a escala de qualidade de vida específica para enxaquecas foi significativa. Assim, a percepção do grupo com enxaqueca sobre a sua qualidade de vida aumenta à medida que as suas queixas de memória diminuem. Também para a função emocional da escala de qualidade de vida específica para enxaquecas foi encontrada a correlação significativa com as queixas de memória, no sentido de que uma pior qualidade de vida associada a sentimentos de frustração e desamparo se associava a um aumento de queixas de memória. Na população com enxaqueca, temas recorrentes de medo, raiva e frustração foram associados à diminuição da qualidade de vida e às barreiras percebidas para um cuidado eficaz (Holroyd et al., 2000). Verifica-se uma menor disponibilidade e compreensão, como resultado da irritabilidade induzida pela enxaqueca, levando a uma sensação de esgotamento físico e emocional que pode durar dias após uma enxaqueca (Cottrell et al., 2002). Estes sujeitos também têm medo da possibilidade de perder o emprego se faltarem ao trabalho por causa das enxaquecas, ou de perder parte do seu salário. Assim, tentam continuar a trabalhar apesar das dores de cabeça. Estes esforços podem levar a uma perda

de produtividade e aumento dos sentimentos de insegurança sobre as suas capacidades, por não cumprirem a carga de trabalho esperada (Cottrell et al., 2002). Claro que se estas situações perdurarem no tempo é esperado que tenham um impacto mais significativo, e de facto, verificamos que quantos mais anos de diagnóstico de enxaqueca os participantes apresentavam, mais graves seriam as queixas subjetivas de memória, possivelmente associadas a um sentimento de insegurança em relação às suas capacidades cognitivas. No entanto, não se verificou nenhuma correlação entre a frequência das crises de enxaqueca e as queixas subjetivas de memória ou sintomatologia depressiva (3.<sup>a</sup> hipótese).

A presença de sintomatologia depressiva apresentou correlação com funções associadas à qualidade de vida. Foi possível verificar que quanto maior a sintomatologia depressiva, menor seria o valor na escala de qualidade de vida, mais especificamente na função restritiva desta escala. Visto que um valor inferior nesta função restritiva da qualidade de vida significa uma maior limitação no desempenho das atividades de vida diárias devido à enxaqueca, vimos que essa maior limitação se associa a uma maior presença de sintomatologia depressiva. A perda de contato com amigos e o grau variável de isolamento social são consequências mencionadas pelos sujeitos com enxaqueca, e são fatores que prejudicam o bem-estar psicológico e aumentam o risco de depressão (Materazzo et al., 2000; Marazziti et al., 1995). No estudo de Paschoal e colaboradores (2013), os participantes com enxaqueca apresentaram níveis significativamente mais elevados de sintomatologia depressiva e de ansiedade do que os sujeitos do grupo de controlo. Estas descobertas estão de acordo com estudos que mostraram que as perturbações psiquiátricas afetam a qualidade de vida de pacientes com enxaqueca e sugerem que as crises recorrentes e graves podem desencadear uma reação psicológica e sintomatologia depressiva, mas do mesmo modo, a presença de perturbações psiquiátricas pode agravar as crises de enxaqueca (Holroyd et al., 2007; Brandes, 2009).

Como limitações, apontamos o tamanho da amostra ser pequeno o que pode condicionar a variabilidade de apresentações clínicas, como é o caso da variação de crises, frequências das crises e duração da doença. Para além disto, o facto de a amostra ser reduzida, leva a que o poder das análises estatísticas seja prejudicado.

Por outro lado, não foi possível excluir pessoas que tivessem condições médicas com eventual impacto sobre a qualidade de vida (p.e. Artrite reumatoide), devido à amostra ser reduzida, mas este fator foi tido em conta na análise dos resultados e verificamos que os participantes com estas condições médicas representavam apenas

16,6% da amostra total, pelo que considerámos que a sua presença não seria determinante para os resultados finais. Por último, será de referir que a escolha de uma escala de avaliação da qualidade de vida específica para pessoas com enxaqueca limitou a possibilidade de comparação desta variável com o grupo de controlo, mas por outro lado, permitiu avaliar a associação das queixas cognitivas e emocionais com aspetos da qualidade de vida que são particularmente afetados em pessoas com historial de enxaqueca.

## **5. Conclusão**

No presente estudo verificamos que a presença de enxaqueca aumenta a sintomatologia depressiva, mas não aumenta as queixas subjetivas de memória, nem se associa a alterações cognitivas objetivas.

Nos sujeitos com enxaqueca do presente estudo, quando ocorre um aumento do sentimento de frustração e desamparo, as queixas de memória aumentam, por outro lado, a presença de maior sintomatologia depressiva verifica-se quando os participantes se sentem mais limitados no desempenho das suas atividades diárias, devido às crises de enxaqueca. Por último, verificamos que um aumento dos anos com o diagnóstico de enxaqueca se associava à presença de maiores queixas de memória, mas a frequência das crises de enxaqueca não se correlacionava com as queixas de memória, nem com os sintomas depressivos.



## 6. Referências Bibliográficas

- Ai Q. (1992). A neuropsychologic study in migraine patients. *Chung Hua Shen Ching Shen Ko Tsa Chich*; 25:92±95.
- Alstadhaug K. B., (2009). Migraine and the hypothalamus. *Cephalalgia*, 29:809–17.
- Ambrosini A, Schoenen J. (2006). Electrophysiological response patterns of primary sensory cortices in migraine. *J Headache Pain*; 7(6):377–88.
- Araújo C. M., Barbosa I. G., Lemos S. M. A., Domingues R. B., Teixeira A. L., (2012). Cognitive impairment in migraine: a systematic review. *Dement Neuropsychol*; 6(2):74–9. <https://doi.org/10.1590/S1980-57642012DN06020002>
- Ardila A, Sanchez E. (1988). Neuropsychologic symptoms in the migraine syndrome. *Cephalalgia*; 8:67±70.
- Arnold M. (2018). Headache classification committee of the international headache society (IHS) the international classification of headache disorders. *Cephalalgia*; 38(1):1–211
- Asif N, Patel A, Vedantam D, Poman DS, Motwani L. (2022). Migraine With Comorbid Depression: Pathogenesis, Clinical Implications, and Treatment. *Cureus*. 16;14(6) doi: 10.7759/cureus.25998. PMID: 35865445; PMCID: PMC9290761.
- Aurora SK, Brin MF. (2017). Chronic migraine: an update on physiology, imaging, and the mechanism of action of two available pharmacologic therapies. *Headache*; 57(1):109–25.
- Aurora SK, Cao Y, Bowyer SM, Welch KM. (1999). The occipital cortex is hyperexcitable in migraine: experimental evidence. *Headache*; 39(7):469–76.
- Blau JN. (1987) Adult migraine: the patient observed. In: Blau JN, ed. *Migraine: Clinical and Research Aspects*. Baltimore, Md: *Johns Hopkins University Press*; 3-17.
- Blau JN. (1991) Migraine postdromes: Symptoms after attacks. *Cephalalgia*; 11: 229–231.
- Brandes JL. (2009). Migraine and functional impairment. *CNS Drugs*; 23: 1039–45.
- Breslau N, Rasmussen BK (2001) The impact of migraine epidemiology, risk factors, and comorbidities. *Neurology* 56(suppl 1):S4–S12
- Buse DC, Silberstein SD, Manack AN, Papapetropoulos S, Lipton RB (2013). Psychiatric comorbidities of episodic and chronic migraine. *J Neurol* 260; (8):1960–1969
- Cady RK. (1998). The long-term tolerability and efficacy of oral zolmitriptan in the acute treatment of migraine. *Headache*; 38: 173-183.
- Cady RK, Gutterman D, Saiers JA, Beach ME. (1997). Responsiveness of non-IHS migraine and tension- type headache to sumatriptan. *Cephalalgia*; 17:588-590.
- Calandre EP, Bembibre J, Arnedo ML, Becerra D. (2002). Cognitive disturbances and regional cerebral blood flow abnormalities in migraine patients: their relationship with the clinical manifestations of the illness. *Cephalalgia*; 22(4):291-302. <https://doi.org/10.1046/j.1468-2982.2002.00370.x>
- Camarda C, Monastero R, Pipia C, Recca D and Camarda R. (2007). Interictal executive dysfunction in migraineurs without aura: relationship with duration and intensity of attacks. *Cephalalgia*; 27(10): 1094–1100.
- Chen, N., Su, W., Cui, S. H., Guo, J., Duan, J. C., Li, H. X., & He, L. (2019). A novel large animal model of recurrent migraine established by repeated administration of inflammatory soup into the dura mater of the rhesus monkey. *Neural Regeneration Research*; 14(1),100–106. <https://doi.org/10.4103/1673-5374.243715>
- Chu H, et al. (2018). Associations between depression/anxiety and head-ache frequency in migraineurs: a cross-sectional study. *Headache*; 58(3):407–15.
- Chu, H. te, Liang, C. S., Lee, J. T., Lee, M. S., Sung, Y. F., Tsai, C. L., Tsai, C. K., Lin, Y. K., Ho, T. H., & Yang, F. C. (2020). Subjective cognitive complaints and migraine characteristics: A cross-sectional study. *Acta Neurologica Scandinavica*, 141(4),319–327. <https://doi.org/10.1111/ane.13204>

- CLASSIFICAÇÃO INTERNACIONAL DE CEFALÉIAS 3ª Edição-2018. [www.sinapse.pt](http://www.sinapse.pt)
- Coleston DM, Chronicle E, Ruddock KH and Kennard C. (1994). Precortical dysfunction of spatial and temporal visual processing in migraine. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*; 57(10): 1208–1211.
- Cottrell, C. K., Drew, J. B., Waller, S. E., Holroyd, K. A., Brose, J. A., & O'donnell, F. J. (2002). Perceptions and Needs of Patients With Migraine: A Focus Group Study. *J Fam Pract*; 51(2).
- Crisp, A. H., McGuinness, B., Kalucy, R. S., Ralph, P. C., & Harris, G. (1977). Some clinical, social and psychological characteristics of migraine subjects in the general population. *Postgraduate Medical Journal*; 53(625),691–697. <https://doi.org/10.1136/pgmj.53.625.691>
- de Tommaso M, Ambrosini A, Brighina F, Coppola G, Perrotta A, Pierelli F, et al. (2014). Altered processing of sensory stimuli in patients with migraine. *Nat Rev Neurol*; 10(3):144–55.
- David, M. C. M. M., Santos, B. S. dos, Barros, W. M. A., da Silva, T. R. L., Franco, C. I. F., & de Matos, R. J. B. (2020). Neuroimaging investigation of memory changes in migraine: A systematic review. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*; 78(7),370–379. <https://doi.org/10.1590/0004-282X20200025>
- Dhillon, K. S., Singh, J., & Lyall, J. S. (2011). A new horizon into the pathobiology, etiology and treatment of migraine. *Medical Hypotheses*, 77(1),147–151. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2011.03.050>
- Evans RW, Williams MA, Rapoport AM, Peterlin BL. (2012). The association of obesity with episodic and chronic migraine. *Headache*; 52(4):663–71.
- Giffin NJ, Ruggiero L, Lipton RB, Silberstein SD, Tvedskov JF, Olesen J, et al. (2003). Premonitory symptoms in migraine: an electronic diary study. *Neurology*; 60(6):935–40.
- Gil-Gouveia R., Oliveira A. G., and Martins I. P. (2011). A subjective cognitive impairment scale for migraine attacks. The MIG-SCOG: Development and validation. *Cephalalgia*; 31: 984–991.
- Gil-Gouveia, R., Oliveira, A. G., & Martins, I. P. (2015). Assessment of cognitive dysfunction during migraine attacks: a systematic review. *Journal of Neurology*, 262(3), 654–665. <https://doi.org/10.1007/s00415-014-7603-5>
- Gil-Gouveia, R., Oliveira, A. G., & Martins, I. P. (2015). Cognitive dysfunction during migraine attacks: A study on migraine without aura. *Cephalalgia*, 35(8), 662–674. <https://doi.org/10.1177/0333102414553823>
- Gil-Gouveia, R., Oliveira, A. G., & Martins, I. P. (2016). Prospective Evaluation Subjective Cognitive Symptoms During a Migraine Attack: A Prospective Study of a Clinic-Based Sample. *Pain Physician*, 19, 137–150. [www.painphysicianjournal.com](http://www.painphysicianjournal.com)
- Gil-Gouveia, R., & Martins, I. P. (2018). Clinical description of attack-related cognitive symptoms in migraine: A systematic review. *Cephalalgia*; 38(7),1335–1350. <https://doi.org/10.1177/0333102417728250>
- Gil-Gouveia, R., & Martins, I. P. (2019). Cognition and Cognitive Impairment in Migraine. *Current Pain and Headache Reports*; 23(11). <https://doi.org/10.1007/s11916-019-0824-7>
- Goadsby PJ, Charbit AR, Andreou AP, Akerman S, Holland PR. (2009). Neuroscience forefront review: neurobiology of migraine. *Neuroscience*; 161:327–41.
- Goadsby PJ, Dodick DW, Almas M, et al. (2007) Treatment-emergent CNS symptoms following triptan therapy are part of the attack. *Cephalalgia*; 27: 254–262.
- Gupta S, Mehrotra S, Villalón CM, Perusquia M, Sexena PR, Massen Van Den Brink A. (2007). Potential role of female sex hormones in the pathophysiology of migraine. *Pharmacol Ther*; 113:321–40.

- Hadjikhani N, Sanchez Del Rio M, Wu O, Schwartz D, Bakker D, Fischl B et al. (2001). Mechanisms of migraine aura revealed by functional MRI in human visual cortex. *Proc Natl Acad Sci USA*; 98:4687–92.
- Hamelsky SW, Lipton RB (2006) Psychiatric comorbidity of migraine. *Headache*; 46(9):1327–1333
- Herreras O, Makarova J. (2020). Mechanisms of the negative potential associated with Leao's spreading depolarization: A history of brain electrogenesis. *J Cereb Blood Flow Metab*; 40(10): 1934–1952.
- Holroyd KA, Stensland M, Lipchik GL, Hill KR, O'Donnell FJ, Cordingley G. (2000). Psychosocial correlates and impact of chronic tension-type headaches. *Headache*; 40:3–16. [PubMed:10759896]
- Holroyd KA, Drew JB, Cottrell CK, Romanek KM, Heh V. (2007). Impaired functioning and quality of life in severe migraine: the role of catastrophizing and associated symptoms. *Cephalalgia*; 27: 1156–65.
- Hooker WD, Raskin NH. (1986). Neuropsychologic alterations in classic and common migraine. *Arch Neurol*; 43:709±12.
- Islam MA, Alam F, Wong KK. (2017) Comorbid association of antiphospholipid antibodies and migraine: a systematic review and meta-analysis. *Autoimmun Rev*; 16(5):512–22.
- Jaeschke R, Guyatt GH. (1991). How to develop and Validate a new quality of life instrument. *Spilker B, 8d*. New York: Raven Press.
- Koppen, H., Palm-Meinders, I., Kruit, M., Lim, V., Nugroho, A., Westhof, I., Terwindt, G., van Buchem, M., Ferrari, M., & Hommel, B. (2011). The impact of a migraine attack and its after-effects on perceptual organization, attention, and working memory. *Cephalalgia*, 31(14), 1419–1427. <https://doi.org/10.1177/0333102411417900>
- Kurth T, Winter AC, Eliassen AH, et al. (2016). Migraine and risk of cardiovascular disease in women: prospective cohort study. *BMJ*; i2610:353.
- Laforce R Jr, McLean S. (2005). Knowledge and fear of developing Alzheimer's disease in a sample of healthy adults. *Psychol Rep*; 96:204–206
- Lau C, Lin C, Chen W, Wang H, Kao C. (2014). Association between migraine and irritable bowel syndrome: a population-based retrospective cohort study. *Eur J Neurol*; 21:1198–204.
- Leão AAP, Morison RS. (1945). Propagation of spreading cortical depression. *J Neurophysiol*; 8:33–45.
- Le Pira PF, Zappala G, Giuffrida S, Lo Bartolo ML, Reggio E, Morana R, et al. (2000). Memory disturbances in migraine with and without aura: a strategy problem? *Cephalalgia*; 20(5): 475–478.
- Le Pira F, Lanaia F, Zappalà G, Morana R, Panetta MR, Reggio E et al. (2004). Relationship between clinical variables and cognitive performances in migraineurs with and without aura. *Funct Neurol* 19(2):101–10563.
- Lee, S. H., Kang, Y., & Cho, S. J. (2017). Subjective cognitive decline in patients with migraine and its relationship with depression, anxiety, and sleep quality. *Journal of Headache and Pain*, 18(1). <https://doi.org/10.1186/s10194-017-0779-1>
- Liverman CS, Brown JW, Sandhir R, McCarson KE, Berman NEJ. (2009). Role of the oestrogen receptors GRP 30 and ER-alpha in peripheral sensitization: relevance to trigeminal pain disorders in women. *Cephalalgia*; 29:729–41.
- Manack A, Turkel C, Silberstein S. (2009). The evolution of chronic migraine: classification and nomenclature. *Headache*; 49:1206–13.
- Marazziti D, Toni C, Pedri S, Bonuccelli U, Pavese N, Nuti A. (1995). Headache, panic disorder and depression: comorbidity or a spectrum? *Neuropsychobiology*; 31:125–9.
- Martin BC, Pathak DS, Sharfman MI, Adelman JU, Taylor F, Kwong WJ, Jhingran P. (2000).

- Validity and Reliability of the Migraine-Specific Quality of Life Questionnaire (MSQ Version 2.1). *Headache*; 40:204-216
- Martins IP, Gil-Gouveia R, Silva C, Maruta C, Oliveira AG. (2012). Migraine, headaches, and cognition. *Headache*; 52(10):1471-82. <https://doi.org/10.1111/j.1526-4610.2012.02218.x>
- Mason BN, Russo AF. (2018). Vascular Contributions to Migraine: Time to Revisit? *Front Cell Neurosci*; 3;12:233. doi: 10.3389/fncel.2018.00233. PMID: 30127722; PMCID: PMC6088188.
- Materazzo F, Cathcart S, Pritchard D. (2000). Anger, depression and coping interactions in headache activity and adjustment: a controlled study. *J Psychosom Res*; 49:69– 75.
- Meyer JS, Thornby J, Crawford K, et al. (2000). Reversible cognitive decline accompanies migraine and cluster headaches. *Headache*; 40: 638–646.
- Milner PM. (1958). Note on a possible correspondence between the scotomas of migraine and spreading depression of Leão. *Electroencephal Clin Neurophysiol*; 10:705.
- Morrison DP. (1990). Abnormal perceptual experiences in migraine. *Cephalalgia*; 10:273–7.
- Moskowitz MA. (1984). The neurobiology of vascular head pain. *Ann Neurol*; 16:157-168.
- Mulder EJ, Linssen WH, Passchier J, Orlebeke JF and de Geus EJ. (1999). Interictal and postictal cognitive changes in migraine. *Cephalalgia*; 19(6): 557–565.
- Novic A, Kolves K, O'Dwyer S, De Leo D. (2016). Migraine and suicidal behaviors a systematic literature review. *Clin J Pain*; 32:351–64
- Osterhaus JT, Townsend RJ, Gandek 6, Ware JE Jr. (1994). Measuring the functional status and well-being of patients with migraine headache. *Headache*. 34:337- 343.
- O'Keeffe ST, Tsapatsaris NP, Beetham WP Jr. (1993). Association between Raynaud's phenomenon and migraine in a random population of hospital employees. *J Rheumatol*; 20(7):1187–8.
- Paschoal J., Lin J., Pinho R., Adreoni S. (2013). Psychiatric symptoms may contribute to poor quality of life in adolescents with Migraine. *Pediatrics International*; 55, 741–747
- Puri V, Puri S, Svojanovsky SR, Mathur S, Macgregor RR, Klein RM, et al. (2006). Effect of estrogen on trigeminal ganglia in culture: implications for hormonal effects on migraine. *Cephalalgia*; 26:33–42.
- Quintela E, Castillo J, Muñoz P, et al. (2006) Premonitory and resolution symptoms in migraine: A prospective study in 100 unselected patients. *Cephalalgia*; 26:1051–1060.
- Ries PW. (1984). Current estimates from the National Health Interview Survey: United States. National Center for Health Statistics; 1986, Vital & Health Statistics-Series 10 No. 156 *US Department of Health and Human Services publication (PHS)*; 66-1564.
- Sacco S, Kurth T. (2014) Migraine and the risk of stroke and cardiovascular disease. *Curr Cardiol Rep*; 16:524.
- Sakai F and Meyer JS. (1978). Regional cerebral hemodynamics during migraine and cluster headaches measured by the inhalation method. *Headache*; 18(3):122–132.
- Sancisi E, Cevoli S, Vignatelli L, Nicodemo M, Pierangeli G, Zanigni S, et al. (2010). Increased prevalence of sleep disorders in chronic headache: a case-control study. *Headache*; 50(9):1464–72.
- Santangelo G, Russo A, Tessitore A, Garramone F, Silvestro M, Della Mura MR, et al. (2018). Prospective memory is dysfunctional in migraine without aura. *Cephalalgia*; 38(12):1825-32. <https://doi.org/10.1177/0333102418758280>
- Santangelo G, Russo A, Trojano L, Falco F, Marcuccio L, Siciliano M, et al. (2016). Cognitive dysfunctions and psychological symptoms in migraine without aura: a cross-sectional study. *J Headache Pain*; 17(1):76.
- Schoenen J. (1992). Clinical neurophysiology studies in headache: a review of data and pathophysiological hints. *Funct Neurol*; 7(3): 191–204.

- Schoonman GG, van der Grond J, Kortmann C, van der Geest RJ, Terwindt GM, Ferrari MD. (2008). Migraine headache is not associated with cerebral or meningeal vasodilation—a 3T magnetic resonance angiography study. *Brain*; 131(8):2192–200.
- Schulte, L. H., & May, A. (2016). The migraine generator revisited: Continuous scanning of the migraine cycle over 30 days and three spontaneous attacks. *Brain*; 139(7), 1987–1993. <https://doi.org/10.1093/brain/aww097>
- Schurks M, Buse DC and Wang S-J. (2011). Comorbidities of headache disorders. *Martelletti P, Steiner TJ (eds) Handbook of headache: practical management*. Berlin: Springer-Verlag, (in press).
- Schwedt TJ, Krauss MJ, Frey K, Gereau RW. (2011). Episodic and chronic migraineurs are hypersensitive to thermal stimuli between migraine attacks. *Cephalalgia*; 2011;31(1):6–12.
- Silberstein SD. (2004). Migraine. *Lancet*; 363: 381–391.
- Solomon GD, Skobieranda FG, Gragg LA. (1993). Quality of life and well-being of headache patients: measurement by the medical outcomes study instrument. *Headache*; 33:351–356.
- Solomon GD, Skobieranda FG, Genzen JR. (1995). Quality of life assessment among migraine patients treated with sumatriptan. *Headache*; 35:449–454.
- Souza<sup>3</sup>, N. E., Calumby<sup>1</sup>, M. L., De, E., Afonso<sup>1</sup>, O., Zannon, T., Nogueira<sup>1</sup>, S., Calmon, A. B., Da, N., & Pereira<sup>2</sup>, G. (2015). Headache: migraine and quality of life [www.procefaleia.com.br](http://www.procefaleia.com.br)
- Stang PE, Osterhaus JT. (1993). Impact of migraine in the United States: data from the National Health Interview Survey. *Headache*; 33:29–35
- Stewart WF, Lipton FIB, Celentano 00, Reed ML. (1992). Prevalence of migraine headache in the United States. Relation to age, income, race, and other sociodemographic factors. *JAMA*. 267:64–69.
- Stovner, L. J., Hagen, K., Jensen, R., Katsarava, Z., Lipton, R. B., Scher, A. I., & Zwart, J. A. (2007). The global burden of headache: A documentation of headache prevalence and disability worldwide. *Cephalalgia*; 27(3), 193–210. <https://doi.org/10.1111/j.1468-2982.2007.01288.x>
- Suhr JA, Seng EK (2012) Neuropsychological functioning in migraine: clinical and research implications. *Cephalalgia*; 32(1):39–54
- Torres-Ferrús M, Quintana M, Fernandez-Morales J, Alvarez-Sabin J, Pozo-Rosich P. (2017). When does chronic migraine strike? A clinical comparison of migraine according to the headache days suffered per month. *Cephalalgia*; 37(2):104–13.
- Vanderhorst VG, Gustafsson JA, Ulfhake B. (2005). Estrogen receptor-alpha and-beta immunoreactive neurons in the brainstem and spinal cord of male and female mice. Relationships to monoaminergic, cholinergic, and spinal projection system. *J Comp Neurol*; 488:152–79
- Vincent, M. B., & Hadjikhani, N. (2007). Migraine aura and related phenomena: Beyond scotomata and scintillations. *Cephalalgia*, 27(12), 1368–1377. <https://doi.org/10.1111/j.1468-2982.2007.01388.x>
- Vo M, Ainalem A, Qiu C, Peterlin BL, Aurora SK, Williams MA. (2011). Body mass index and adult weight gain among reproductive age women with migraine. *Headache*; 51:559–69.
- Vuralli, D., Ayata, C., & Bolay, H. (2018). Cognitive dysfunction and migraine 17 Psychology and Cognitive Sciences 1701 Psychology 11 Medical and Health Sciences 1103 Clinical Sciences 11 Medical and Health Sciences 1109 Neurosciences. *Journal of Headache and Pain*; 19(1). BioMed Central Ltd. <https://doi.org/10.1186/s10194-018-0933-4>

- Wag YC, Huang YP, Want MT, et al. (2017). Increased risk of rheumatoid arthritis in patients with migraine: a population-based, propensity score-matched cohort study. *Rheumatol Int*; 37(2):273–9.
- Waldie KE, Hausmann M, Milne BJ and Poulton R. (2002). Migraine and cognitive function: a life-course study. *Neurology*; 59(6): 904–908.
- WHO. (1997). Obesity-preventing and managing the global epidemic. report of WHO Consultation on Obesity. Geneva: *World Health Organization*.
- Woods RP, Iacoboni M, Mazziotta JC. (1994). Bilateral spreading cerebral hypoperfusion during spontaneous migraine headache. *New Engl J Med*; 331:1689–92.
- World Health Organization. (2016). Headache disorders: fact sheet Updated. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs277/en/>
- Yetkin-Ozden S, Ekizoglu E, Baykan B (2015) Face recognition in patients with migraine. *Pain Pract*; 15(4):319–322
- Zarcone D, Corbetta S. (2017). Shared mechanisms of epilepsy, migraine and affective disorders. *Neurol Sci*; 38:S73–6.
- Zeitlin C, Oddy M. (1984). Cognitive impairment in patients with severe migraine. *J Clin Psychol*; 23(1):27–35.