

UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM NEUROLOGIA
MESTRADO EM NEUROLOGIA

FRANCISCO JOSÉ DE FREITAS

**RELAÇÕES ENTRE MIGRÂNEA E PLAQUETAS: METANÁLISE DE ESTUDOS
OBSERVACIONAIS**

RIO DE JANEIRO
2008

Livros Grátis

<http://www.livrosgratis.com.br>

Milhares de livros grátis para download.

FRANCISCO JOSÉ DE FREITAS

**RELAÇÕES ENTRE MIGRÂNEA E PLAQUETAS: METANÁLISE DE ESTUDOS
OBSERVACIONAIS**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Neurologia, Centro de Ciências Biológicas e da Saúde da Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro, como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre em Neurologia, área de concentração Neurociências.

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Lucia Marques Alves
Vianna

RIO DE JANEIRO
2008

616. 84912 Freitas, Francisco José de,
F 866 r Relações entre migrânea e plaquetas: metanálise de estudos
observacionais. / Francisco José de Freitas – Rio de Janeiro,
2008.

81 f.

Orientador: Lucia Marques Alves Vianna.

Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal do Estado do
Rio de Janeiro, Centro de Ciências Biológicas e da Saúde,
Mestrado em Neurologia, 2008.

1. Migrânea - metanálise. 2. Plaquetas. 3. Metanálise -
migrânea. I. Vianna, Lucia Marques Alves. II. Universidade
Federal do Estado do Rio de Janeiro. Centro de Ciências
Biológicas e da Saúde. Mestrado em Neurologia. III. Título.

FRANCISCO JOSÉ DE FREITAS

**RELAÇÕES ENTRE MIGRÂNEA E PLAQUETAS: METANÁLISE DE ESTUDOS
OBSERVACIONAIS**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Neurologia, Centro de Ciências Biológicas e da Saúde da Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro, como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre em Neurologia, área de concentração Neurociências.

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Lucia Marques Alves
Vianna

Aprovada em 11 de setembro de 2008

BANCA EXAMINADORA

Prof^a. Dr^a. Lucia Marques Alves Vianna
Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro

Prof^a. Dr^a. Marcia Rozenthal
Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro

Prof. Dr. Jano Alves de Souza
Universidade Federal Fluminense

DEDICATÓRIA

À minha esposa Lúcia e aos meus filhos, Thiago, Bernard e Rafael, que souberam com paciência, amizade, amor, carinho e sabedoria, compreender e incentivar meus ideais, apesar das muitas horas de ausência que tive passar longe deles.

Aos meus pais que me ensinaram ao longo da vida os eternos exemplos de dedicação, competência, ética e responsabilidade.

AGRADECIMENTOS

À Prof^a. Dr^a. Lucia Marques Alves Vianna, minha orientadora, agradeço sua dedicação, competência, amizade e incentivo pelo privilégio de sua orientação. Agradeço pelo exemplo forte de profissional ética e competente, que acredita, tem paixão pelo que faz e se potencializa diante de desafios.

À Prof^a. Dr^a. Glória Regina Mesquita da Silveira, pela sua dedicação e colaboração.

À Prof^a Dr^a. Regina Maria Papais Alvarenga e a todos os Professores do Programa de Pós-Graduação em Neurologia do Centro de Ciências Biológicas e da Saúde da UNIRIO pela confiança depositada e ao aprendizado adquirido ao longo do Mestrado.

Ao Dr. Antônio Marcos da Silva Catharino pela amizade e ensinamentos durante o período de acompanhamento do ambulatório de cefaléia do HUGG.

À Dr^a. Débora Alves dos Santos Fernandes pela colaboração nas ilustrações

Aos demais colegas de trabalho, amigos e amigas pela compreensão, estímulo e incentivo permanentes durante o meu período de Mestrado.

Ao secretário do Programa de Pós-Graduação em Neurologia do Centro de Ciências Biológicas e da Saúde da UNIRIO, Luiz Eduardo, por sua competência, cooperação e paciência.

A ciência orgulha-se de saber muitas coisas; a sabedoria tem a humildade de admitir não saber mais.

(HANNAH COWLEY, 2002)

RESUMO

INTRODUÇÃO: Alterações nas funções plaquetárias de pacientes com migrânea sem aura e/ou com aura, nas crises ou nos seus intervalos, têm sido relatadas em alguns estudos de forma isolada e os resultados publicados são controversos. **OBJETIVOS:** Identificar a associação entre migrânea e alterações nas plaquetas. **METODOLOGIA:** Metanálise de estudos observacionais caso-controle publicados entre 1987 e 2007, que avaliaram alterações plaquetárias, na sua função secretora e agregadora, em adultos portadores de migrânea de ambos os sexos. Consultadas as bases de dados Medline, Pubmed, Lilacs e Cochrane utilizando termos *migraine*, *platelet*, *aggregation*, *haemostasis*, *nitric oxide*, *serotonin*, *dopamine*, além de estudos obtidos nas referências dos artigos. **RESULTADOS:** De 121 estudos encontrados, apenas 16 preencheram os critérios de elegibilidade estabelecidos, que sugerem: redução significativa da agregação plaquetária na migrânea com aura (MCA) tanto na crise (17,40 Ω ; IC -19,42 a -15,38; I² 28%) quanto fora da crise (8,63 Ω ; IC -15,29 a -1,97; I² 96,4%), e não significativa na migrânea sem aura (MSA) fora da crise (4,76 Ω ; IC -10,25 a 0,72; I² 94,1%); redução não significativa da 5-HT na migrânea com e sem aura durante a crise (211,04ng5-HT/10⁹plaquetas; IC -663,76 a 241,69; I² 98,2%) e elevação não significativa na migrânea fora da crise tanto com aura (140,36ng5-HT/10⁹plaquetas; IC -20,76 a 301,47; I² 65,1%) quanto sem aura (20,83ng5-HT/10⁹plaquetas; IC -42,09 a 83,75; heterogeneidade ausente); ácido 5-hidroxiindolacético não significativamente na migrânea fora da crise tanto com aura (0,48ng5-HIAA/10⁹plaquetas; IC -10,18 a 9,21; I² 91,6%) quanto sem aura (1,61ng5-HIAA/10⁹plaquetas; IC -10,24 a 7,01; I² 93%); elevação de óxido nítrico e derivados (NOD) em todas variáveis clínicas, significativa na MCA na crise (3,16 unidades de desvio padrão; IC 1,92 a 4,40; I² 91,7%), fora da crise (1,32 unidades de desvio padrão; IC 0,41 a 2,23; I² 89,3%) e na MSA na crise (1,02 unidades de desvio padrão; IC 0,06 a 1,37; I² 58,2%), e não significativa na MSA fora da crise (1,43 unidades de desvio padrão; IC -0,18 a 3,05; I² 97,2%); elevação significativa da guanosina monofosfato cíclico (c-GMP) na MCA fora da crise (1,22pmol/10⁹plaquetas; IC 0,20 a 2,23; I² 90,3%) e não significativa na MSA fora da crise (0,33pmol/10⁹plaquetas; IC -0,04 a 0,70; I² 80,1%); elevação não significativa da fenolsulfotransferase (0,36nmol/mg proteína/min; IC -0,78 a 1,50; I² 70,6%) e da monoamino-sulfotransferase (MST) (0,07nmol/mg proteína/min; IC -0,26 a 0,39; I² 28,8%) na MSA fora da crise, e da MST na MSA durante a crise (0,24nmol/mg proteína/min; IC -2,14 a 2,62; I² 82,9%), e redução não significativa da MST na MCA fora da crise (0,24nmol/mg proteína/min; IC -0,92 a 0,44; I² de 13,8%); elevação não significativa da dopamina na MSA fora da crise (0,02ng/10⁸plaquetas; IC -0,14 a 0,17; I² 92,9%). **CONCLUSÕES:** Os resultados desta metanálise supõem o envolvimento das funções secretora e agregadora plaquetárias na migrânea. Revelam, principalmente, uma tendência à diminuição da agregação plaquetária, a um aumento de NOD e de cGMP plaquetários nos pacientes com migrânea, o que enfatiza a participação do estresse oxidativo na sua fisiopatogenia, além de sugerir um comprometimento do metabolismo da serotonina na migrânea. **Palavras-chaves:** Migrânea. Plaqueta. Metanálise. Estudos observacionais. Agregação. Hemostasia. Óxido nítrico e derivados. Serotonina. Dopamina.

ABSTRACT

INTRODUCTION: Changes on platelets functions of migraine patients with and/or without aura during attacks or its intervals have been related in studies which outcomes are controversial. **OBJECTIVE:** To identify the association between migraine and platelets changes. **METHODOLOGY:** Meta-analysis of observational studies case-control published between 1987 and 2007 which evaluated the platelet functioning: secretion and aggregation in adults of both sexes. Medline, Pubmed, Lilacs and Cochrane were assessed and the following key words were used: "migraine", "platelet", "aggregation", "haemostasis", "nitric oxide", "serotonin", "dopamine", besides articles gotten in the references of articles. **RESULTS:** 121 studies were found, but only 16 agreed to the established electability criteria that they suggest: significant reduction of the platelet aggregation in migraine with aura (MA) during attacks (17,40 Ω ; CI -19,42 a -15,38; I^2 28%) and between attacks (8,63 Ω ; CI -15,29 a -1,97; I^2 96,4%), and not significant in migraine without aura (MWA) between attacks (4,76 Ω ; CI -10,25 a 0,72; I^2 94,1%); not significant reduction of 5-hydroxytryptamine (5-HT) during attacks (MA and MWA) (211,04ng5-HT/10⁹platelets; CI -663,76 a 241,69; I^2 98,2%) and not significant rise between attacks in MA (140,36ng5-HT/10⁹platelets; CI -20,76 a 301,47; I^2 65,1%) and in MWA (20,83ng5-HT/10⁹platelets; CI -42,09 a 83,75, heterogeneity absent); 5-hydroxyindoleacetic acid (5-HIAA) reduced not significantly during attacks in MA (0,48ng5-HIAA/10⁹platelets; CI -10,18 a 9,21; I^2 91,6%) and in MWA (1,61ng5-HIAA/10⁹platelets; CI -10,24 a 7,01; I^2 93%); high nitric oxide (NO) and its derivates in all clinical variable, significantly during attacks in MA (3,16 standard deviation units; CI 1,92 a 4,40; I^2 91,7%), in MWA (1,02 standard deviation units; CI 0,06 a 1,37; I^2 58,2%) and between attacks in MA (1,32 standard deviation units; CI 0,41 a 2,23; I^2 89,3%), and not significant in MWA (1,43 standard deviation units; CI -0,18 a 3,05; I^2 97,2%); significant rise of cyclic guanosine monophosphate (cGMP) between attacks in MA (1,22pmol/10⁹platelets; CI 0,20 a 2,23; I^2 90,3%) and not significant between attacks in MWA (0,33pmol/10⁹platelets; CI -0,04 a 0,70; I^2 80,1%); not significant rise of the phenolsulphotransferases (0,36nmol/mg protein/min; CI -0,78 a 1,50; I^2 70,6%) and of the monoamine-sulphotransferases (MST) (0,07nmol/mg protein/min; CI -0,26 a 0,39; I^2 28,8%) in MWA between attacks, and of the MST in MWA during attacks (0,24nmol/mg protein/min; CI -2,14 a 2,62; I^2 82,9%), and not significant reduction of the MST in MA between attacks (0,24nmol/mg protein/min; CI -0,92 a 0,44; I^2 de 13,8%); not significant rise of the dopamine in MWA between attacks (0,02ng/10⁸platelets; CI -0,14 a 0,17; I^2 92,9%). **CONCLUSIONS:** The results suggest an association between platelet functions (aggregation and secretion) and migraine. They mainly disclose in migrainous patients a trend of platelet aggregation reduction and higher levels of platelets NO and its derivates and cGMP, which it emphasizes the oxidative stress participation in migraine pathogenesis, as well as they suggest the serotonin metabolism participation.

Key words: Migraine. Platelet. Meta-analysis. Observational studies. Aggregation. Haemostasis. Nitric oxide and its derivates. Serotonin. Dopamine.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

5-HIAA	Ácido 5 hidroxindolacético
5-HT	5-hidroxitriptamina ou serotonina
5HT ₂	Receptor de 5-hidroxitriptamina do tipo 2
ADP	Adenosina difosfato
AG	Agregação plaquetária
AHC/1962	Ad Hoc Committee do National Institute of Mental Health dos EUA, 1962
ATP	Adenosina trifosfato
AVE	Acidente vascular encefálico
Ca ²⁺	Íon de cálcio
cGMP	Guanosina monofosfato cíclico
DOP	Dopamina
FvW	Fator de Von Willebrand (Fator de Coagulação)
IC	Intervalo de confiança
ICHD/1988	Classificação Internacional das Cefaléias, 1ª edição, 1988
ICHD/2004	Classificação Internacional das Cefaléias, 2ª edição, 2004
IHS	Sociedade Internacional de Cefaléia
MAO	Enzima monoaminoxidase
MAO-B	Enzima monoaminoxidase isoforma b
MCA	Migrânea com aura
MCACr	Migrânea com aura na crise
MCAf	Migrânea com aura fora da crise
MCASACr	Migrânea com aura e sem aura na crise
MSA	Migrânea sem aura
MSACr	Migrânea sem aura na crise
MSAf	Migrânea sem aura fora da crise
MST	Enzima monoanino-sulfotransferase
MWA	Migraine without aura
NN	Nitrato/nitrito
NO	Óxido nítrico
NOD	Óxido nítrico e derivados
NOS	Óxido nítrico sintetase

PAF	Fator ativador de plaquetas
PF4	Fator plaquetário 4
PPP	Plasma pobre em plaquetas
PRP	Plasma rico em plaquetas
PST	Enzima fenolsulfotransferase
RNA	Ácido ribonucleico
SNC	Sistema nervoso central
SOD	Enzima superóxido dismutase
TXA ₂	Tromboxano A ₂

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

FIGURA 1	A plaqueta. A: componentes e organização; B: receptores (preto) e agonistas (cinza)	27
FIGURA 2	Fluxograma com estágios da obtenção dos estudos	41
GRÁFICO 1	<i>forest plot</i> dos estudos de alterações da agregação plaquetária e migrânea com aura durante a crise	42
GRÁFICO 2	<i>forest plot</i> dos estudos de alterações da agregação plaquetária e migrânea com aura fora da crise	43
GRÁFICO 3	<i>forest plot</i> dos estudos de alterações da agregação plaquetária e migrânea sem aura fora da crise	44
GRÁFICO 4	<i>forest plot</i> dos estudos de alterações de 5-HT e migrânea com e sem aura durante a crise	45
GRÁFICO 5	<i>forest plot</i> dos estudos de alterações de 5-HT e migrânea com aura fora da crise	46
GRÁFICO 6	<i>forest plot</i> dos estudos de alterações de 5-HT e migrânea sem aura fora da crise	47
GRÁFICO 7	<i>forest plot</i> dos estudos de alterações de 5-HIAA e migrânea com aura fora da crise	48
GRÁFICO 8	<i>forest plot</i> dos estudos de alterações de 5-HIAA e migrânea sem aura fora das crise	49
GRÁFICO 9	<i>forest plot</i> dos estudos de alterações de NOD e migrânea com aura durante a crise	50
GRÁFICO 10	<i>forest plot</i> dos estudos de alterações de NOD e migrânea sem aura durante a crise	51
GRÁFICO 11	<i>forest plot</i> dos estudos de alterações de NOD e migrânea com aura fora da crise	52
GRÁFICO 12	<i>forest plot</i> dos estudos de alterações na formação de NO e migrânea com aura fora da crise	53
GRÁFICO 13	<i>forest plot</i> dos estudos de alterações de nitrato e nitrito e migrânea com aura fora da crise	54

GRÁFICO 14	<i>forest plot</i> dos estudos de alterações de NOD e migrânea sem aura fora da crise	55
GRÁFICO 15	<i>forest plot</i> dos estudos de alterações na formação de NO e migrânea sem aura fora da crise	56
GRÁFICO 16	<i>forest plot</i> dos estudos de alterações de cGMP e migrânea com aura fora da crise	57
GRÁFICO 17	<i>forest plot</i> dos estudos de alterações de cGMP e migrânea sem aura fora da crise	58
GRÁFICO 18	<i>forest plot</i> dos estudos de alterações de PST e migrânea sem aura fora da crise	59
GRÁFICO 19	<i>forest plot</i> dos estudos de alterações de MST e migrânea sem aura durante a crise	60
GRÁFICO 20	<i>forest plot</i> dos estudos de alterações de MST e migrânea com aura fora da crise	61
GRÁFICO 21	<i>forest plot</i> dos estudos de alterações de MST e migrânea sem aura fora da crise	62
GRÁFICO 22	<i>forest plot</i> da comparação de valores médios da dopamina nos casos de migrânea sem aura fora da crise	63

LISTA DE TABELAS

TABELA 1	Estudos observacionais caso-controle metanalisados de pacientes adultos portadores de migrânea com alterações da plaqueta	63
TABELA 2	Resultado das variáveis clínicas sobre os desfechos	66
TABELA 3	Proposta de Lista de Verificação para Autores, Editores e Revisores de Metanálises de Estudos Observacionais	81

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	15
1.1	DEFINIÇÃO DE MIGRÂNEA	17
1.2	CLASSIFICAÇÃO DAS MIGRÂNEAS	18
1.2.1	Migrânea Sem Aura	19
1.2.1.1	Critérios de diagnóstico	19
1.2.1.2	Diagnóstico diferencial	20
1.2.2	Migrânea Com Aura	21
1.2.2.1	Critérios de diagnóstico	22
1.2.2.2	Diagnóstico diferencial	22
1.3	EPIDEMIOLOGIA DA MIGRÂNEA	22
1.4	FISIOPATOGENIA DA MIGRÂNEA	24
1.5	MIGRÂNEA E PLAQUETAS	25
1.5.1	Plaquetas	25
1.5.2	Ativação e Agregação Plaquetária	28
1.5.3	Monoaminas na Migrânea: Foco na Serotonina	29
1.5.4	Outros Neurotransmissores nas Plaquetas de Pacientes com Migrânea	30
1.5.5	Plaquetas e Óxido Nítrico (NO)	30
1.5.6	Enzimas Plaquetárias na Migrânea	31
1.5.7	Outros Produtos Secretados pelas Plaquetas na Migrânea	33
2	JUSTIFICATIVA	34
3	OBJETIVO	35
3.1	OBJETIVO GERAL	35
3.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	35
4	MATERIAL E MÉTODOS	36
4.1	DO LEVANTAMENTO BIBLIOGRÁFICO	36
4.2	DA SELEÇÃO DE ESTUDOS PARA A METANÁLISE	36
4.2.1	Tipo de Estudo	36
4.2.2	Tipos de Participantes	37
4.2.3	Tipos de Desfechos	37
4.2.4	Variáveis Clínicas	37
4.3	CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE	38
4.4	EXTRAÇÃO DA INFORMAÇÃO	38
4.5	ANÁLISE DE DADOS	39
4.5.1	Avaliação da Heterogeneidade	39
4.5.2	Análise de Sensibilidade	40
4.6	AVALIAÇÃO DA METANÁLISE	40
5	RESULTADOS	41
5.1	COMPARAÇÃO DE VALORES MÉDIOS DA AGREGAÇÃO PLAQUETÁRIA NA MIGRÂNEA	41
5.1.1	Agregação plaquetária e migrânea com aura durante a crise	42

5.1.2	Agregação plaquetária e migrânea com aura fora da crise	43
5.1.3	Agregação plaquetária e migrânea sem aura fora da crise	43
5.2	COMPARAÇÃO DE VALORES MÉDIOS DE SEROTONINA (5-HT) NOS CASOS DE MIGRÂNEA COM O GRUPO CONTROLE	44
5.2.1	5-HT e migrânea com aura e sem aura durante a crise	45
5.2.2	5-HT e migrânea com aura fora da crise	45
5.2.3	5-HT e migrânea sem aura fora da crise	46
5.2.4	Ácido 5-hidroxiindolacético (5-HIAA) e migrânea com aura fora da crise	47
5.2.5	5-HIAA e migrânea sem aura fora da crise	48
5.3	COMPARAÇÃO DE VALORES MÉDIOS DE ÓXIDO NÍTRICO E DERIVADOS (NOD) NOS CASOS DE MIGRÂNEA COM O GRUPO CONTROLE	49
5.3.1	NOD e migrânea com aura durante a crise	49
5.3.2	NOD e migrânea sem aura durante a crise	50
5.3.3	NOD e migrânea com aura fora da crise	51
5.3.4	NOD e migrânea sem aura fora da crise	54
5.4	COMPARAÇÃO DE VALORES MÉDIOS DE GUANOSINA MONOFOSFATO CÍCLICO (cGMP) NOS CASOS DE MIGRÂNEA COM O GRUPO CONTROLE	56
5.4.1	cGMP e migrânea com aura fora da crise	56
5.4.2	cGMP e migrânea sem aura fora da crise	57
5.5	COMPARAÇÃO DE VALORES MÉDIOS DAS SULFOTRANSFERASES NOS CASOS DE MIGRÂNEA COM O GRUPO CONTROLE	58
5.5.1	PST e migrânea sem aura fora da crise	58
5.5.2	MST e migrânea sem aura durante a crise	59
5.5.3	MST e migrânea com aura fora da crise	60
5.5.4	MST e migrânea sem aura fora da crise	61
5.6	COMPARAÇÃO DE VALORES MÉDIOS DA DOPAMINA NOS CASOS DE MIGRÂNEA COM O GRUPO CONTROLE	62
5.7	AVALIAÇÃO DA METANÁLISE	66
6	DISCUSSÃO	67
6.1	AGREGAÇÃO PLAQUETÁRIA	67
6.2	SEROTONINA (5-HT)	68
6.3	ÓXIDO NÍTRICO E DERIVADOS (NOD)	69
6.4	GUANOSINA MONOFOSFATO CÍCLICO (cGMP)	70
6.5	SULFOTRANSFERASES (FENOLSULFOTRANSFERASE – PST e MONOAMINO-SULFOTRANSFERASE – MST)	70
6.6	DOPAMINA	71
6.7	CONSIDERAÇÕES FINAIS	72
7	CONCLUSÕES	73
	REFERÊNCIAS	74
	ANEXO A – Proposta de Lista de Verificação para Autores Editores e Revisores de Metanálises de Estudos Observacionais	81

1 INTRODUÇÃO

Desde os primórdios da civilização, o ser humano preocupa-se com a cefaléia, cujas referências existem desde a literatura médica pré-hipocrática. Descrições relativas ao quadro das cefaléias são feitas há mais de 3.000 anos a.C., segundo escritos sumerianos da época.

Convém enfatizar que achados arqueológicos de civilizações neolíticas, com data aproximada de 7.000 anos a.C., sugerem que os povos da época já sofriam de intensas crises de dores de cabeça, interpretadas como a presença de maus espíritos dentro do crânio. O tratamento empregado era a trepanação, que consistia na abertura de orifícios no crânio para a saída dos supostos maus espíritos que eram tidos como os causadores da dor de cabeça.

Um documento datado de 1200 a.C., o papiro Ebers, mencionava uma dor com características sugestivas de migrânea e neuralgias, e sugeria a melhora dos pacientes pelo uso de uma faixa de linho amarrada à cabeça, provavelmente devido a compressão das artérias dilatadas do couro cabeludo.

Em 400 a.C., Hipócrates descreveu a visualização de raios luminosos precedendo a dor da migrânea e a possibilidade desta dor ter sido iniciada por exercícios e relações sexuais, acreditando que eram decorrentes da ascensão de "vapores" do estômago para a cabeça, uma vez que eram aliviadas por vômitos.

Celsius, que viveu entre 215 e 300 d.C., observou que vinho, frio, calor e exposição ao sol poderiam provocar crises de dor de cabeça com características de migrânea, mas as primeiras descrições clássicas de migrânea foram feitas por volta do século 2 d.C. por Aretaeus da Capadócia, que se refere a uma forma de dor, unilateral ao crânio, e que ocorria a intervalos mais ou menos regulares; essa forma de dor foi descrita em livro-texto sobre a prática da Medicina.

Foi Galeno de Pergamon, aproximadamente em 200 d.C., que denominou essa dor de Hemikrania, porque era uma cefaléia que acometia somente a metade do crânio. Como a influência árabe predominou na Península Ibérica, o vocábulo hemicrania foi traduzido por Ax-xaqqâ; a partir de então a língua espanhola incorporou o termo como jaqueca, sendo a seguir adotado pela língua portuguesa como migrânea (ORTIZ; RAFFAELLI e col, 2002).

O vocábulo hemicrania originou *Migraine* na língua inglesa e francesa, transformando-se na palavra mais empregada no mundo científico. Em vista do exposto, para acompanhar a nomenclatura internacional, a Sociedade Brasileira de Cefaléia resolveu adotar a palavra “migrânea” para designar a afecção (ORTIZ; RAFFAELLI e col, 2002), termo utilizado neste trabalho.

A definição de cefaléia, onde se incluem as migrêneas, assim como a sua classificação, tem sido objeto de inúmeros estudos, tornando-se necessária a criação de um critério comum para classificação dos diversos tipos de dor e sintomas associados. Para tanto, foi criado o primeiro critério sistemático para classificar as cefaléias pela Ad Hoc Committee do National Institute of Mental Health dos EUA em 1962. Em 1988, a Sociedade Internacional de Cefaléia (IHS) lançou a primeira edição da Classificação Internacional das Cefaléias (ICHD/1988), a “Classificação e Critérios Diagnósticos das Cefaléias, Nevralgias Cranianas e Dor Facial”, a fim de correlacionar as várias etiologias com tipos específicos de dor de cabeça e estabelecer critérios diagnósticos para as cefaléias primárias, o que possibilitou que estudos de base populacional começassem a ser realizados com uma maior qualidade e comparabilidade.

No ano de 2004, a ICHD/1988 foi atualizada, sendo publicada a segunda edição da Classificação Internacional das Cefaléias (ICHD/2004) pela IHS, lançando-se o conceito de migrânea crônica; não houve, porém, modificação dos princípios básicos de classificação e diagnóstico das cefaléias primárias, uma vez que se demonstrou, por meio de vários estudos, tanto clínicos quanto populacionais, o seu grau de confiabilidade e validade.

Atualmente, a IHS reconhece mais de 150 tipos diferentes de cefaléias, que são classificadas em dois grandes grupos. As cefaléias primárias são as que ocorrem sem etiologia demonstrável pelos exames clínicos ou laboratoriais usuais. O principal exemplo é a enxaqueca, também designada como migrânea, denominação utilizada para o presente estudo, além da cefaléia do tipo tensional, cefaléia em salvas e outras cefaléias trigemino-autonômicas e outras cefaléias primárias. Nas cefaléias primárias têm sido demonstradas desordens neuroquímicas, encefálicas, envolvendo desequilíbrio de neurotransmissores, principalmente para a migrânea. Tais desordens seriam herdadas geneticamente e, sobre tal susceptibilidade endógena, atuam os fatores ambientais.

As cefaléias secundárias são as provocadas por doenças demonstráveis pelos exames clínicos ou laboratoriais. Nestes casos, a dor seria consequência de uma agressão ao organismo, de ordem geral ou neurológica. Cita-se, como exemplo, as cefaléias associadas às infecções sistêmicas, disfunções endócrinas, intoxicações, ainda à hemorragia cerebral, às meningites, encefalites ou a lesões expansivas do sistema nervoso central (SNC), além os problemas relacionados ao sistema ósteo-articular (ICHD, 2004).

1.1 DEFINIÇÃO DE MIGRÂNEA

Migrânea é uma doença neurovascular comum na população, crônica, multifatorial, tipicamente caracterizada por ataques recorrentes de cefaléia incapacitantes e disfunção do sistema nervoso autonômico, que podem ocorrer com uma frequência bastante variável. Mais de um terço dos pacientes apresentam também sintomas neurológicos de aura (LAMPL; MARECEK, 2006). Aura é o nome que se dá ao conjunto de fenômenos neurológicos transitórios que, nas crises de migrânea, se apresentam geralmente um pouco antes da dor de cabeça.

As auras mais comuns são as visuais e, nesses casos, o paciente refere enxergar manchas no campo visual que pode se apresentar como flashes de luz, como falhas no campo visual ou imagens brilhantes em ziguezague e que podem compor um arco com a convexidade voltada para a parte externa do campo visual. Iniciam-se pequenas e vão se ampliando progressivamente dentro de minutos até uma hora, chegando a tomar toda a metade do campo visual. Outras auras frequentes caracterizam-se por sensação de dormência de um membro, geralmente, nas pontas dos dedos, ou na língua ou lábios. Formas menos comuns incluem incapacidade temporária para falar (afasia) ou fraqueza (paresia) de um ou mais membros de um lado do corpo. Outros sintomas neurológicos são mais raros.

Enquanto alguns pacientes apresentam poucas crises durante toda a vida, outros relatam diversos episódios a cada mês. Uma crise típica de migrânea é reconhecida pela dor que usualmente envolve metade da cabeça, piora com qualquer atividade física e está frequentemente associada à náusea, vômitos e desconforto com a exposição à luz e sons altos, podendo durar até 72 h. É importante salientar que qualquer dessas características pode estar ausente,

inclusive a dor, existindo pacientes que apresentam somente a aura da migrânea sem a cefaléia.

Fatores desencadeantes são estímulos capazes de determinar o surgimento de uma crise de migrânea nos indivíduos predispostos e variam para cada paciente, destacando-se: estresse; distúrbios do sono; jejum; traumas cranianos; influência da dieta, principalmente a ingestão de certos alimentos e bebidas como chocolate, queijo, vinho tinto além de comidas gordurosas e lácteas; privação da cafeína, nos indivíduos que consomem grandes quantidades de café durante a semana e não repetem a ingestão durante o fim de semana; uso de medicamentos vasodilatadores; exposição a ruídos altos, odores fortes ou temperaturas elevadas; mudanças súbitas da pressão atmosférica, como as experimentadas nos vôos em grandes altitudes; alterações climáticas; exercícios intensos; queda dos níveis hormonais que ocorre antes da menstruação.

1.2 CLASSIFICAÇÃO DAS MIGRÂNEAS

De acordo com a classificação de 2004 da IHS (ICHD/2004), as migrâneas são divididas em seis subtipos sendo os dois principais a migrânea sem aura (MsA) e migrânea com aura (MA). O presente estudo abordará somente esses dois subtipos, por serem as mais prevalentes.

Na crise de migrânea, os sintomas premonitórios e de resolução incluem hiperatividade, hipoatividade, estado depressivo, apetite específico para determinados alimentos, bocejos repetidos e outros sintomas inespecíficos relatados por alguns pacientes. Quando um paciente preenche os critérios para mais de um subtipo de migrânea, todos os subtipos devem ser diagnosticados e codificados. Por exemplo, um paciente que tem crises freqüentes com aura, mas também algumas crises sem aura, será diagnosticado de ser portador de MA e MsA.

A classificação de migrânea conforme a Classificação Internacional de Cefaléias da Sociedade Internacional de Cefaléia (ICHD, 2004), inclui os seguintes tipos:

- a) migrânea sem aura;
- b) migrânea com aura;
- c) síndromes periódicas da infância comumente precursoras de migrânea;

- d) migrânea retiniana;
- e) complicações da migrânea;
- f) provável migrânea.

1.2.1 Migrânea Sem Aura

Migrânea sem aura (MsA) é uma síndrome clínica caracterizada por cefaléia recorrente que se manifesta em crises que duram de quatro a 72 horas, e cujas características são: localização unilateral, geralmente frontotemporal, de caráter pulsátil; intensidade moderada ou forte; exacerbada por atividade física rotineira e associação com náusea e/ou fotofobia e fonofobia. A MsA é o tipo mais comum de migrânea, com uma freqüência de crises maior e geralmente mais incapacitante que a MA.

Os termos utilizados antes da ICHD/2004 eram migrânea comum e/ou hemicrania simples e foram encontrados em alguns artigos que fazem parte da revisão bibliográfica desta metanálise.

1.2.1.1 Critérios de diagnóstico

A cefaléia da MsA deve obedecer as seguintes características:

- a) durar de quatro a 72 horas (sem tratamento ou com tratamento ineficaz);
- b) preencher ao menos duas das características abaixo:
 - localização unilateral;
 - caráter pulsátil;
 - intensidade moderada ou forte;
 - exacerbada por ou levando o indivíduo a evitar atividades físicas rotineiras (por exemplo: caminhar ou subir escada);
- d) durante a crise, pelo menos um dos seguintes sintomas:
 - náusea e/ou vômitos;
 - fotofobia e fonofobia;
- e) pelo menos cinco crises preenchendo os critérios acima;
- f) não ser atribuída a outro transtorno.

1.2.1.2 Diagnóstico diferencial

a) a diferenciação entre a migrânea sem aura e a cefaléia do tipo tensional episódica infreqüente pode ser difícil. Por esse motivo, pelo menos cinco crises são requeridas. Indivíduos que preenchem os critérios para a migrânea sem aura, mas tiveram menos do que cinco crises devem ser codificados como provável migrânea sem aura;

b) durante as crises de MsA, o fluxo sangüíneo cerebral regional não revela quaisquer alterações sugestivas de depressão cortical alastrante, não obstante possam ocorrer modificações do fluxo sangüíneo no tronco encefálico e alterações corticais secundárias à ativação pela dor. Isto contrasta com a oligoemia alastrante, patognomônica da migrânea com aura;

c) quando as crises ocorrem em 15 dias/mês durante mais de três meses, diagnosticar como migrânea sem aura e como migrânea crônica;

MsA é diagnosticada quando a história e os exames físico e neurológico não sugerem nenhum transtorno causador de cefaléia secundária, ou quando sugerem, é excluído através de investigação apropriada, ou quando tal transtorno está presente, mas as crises não ocorrem pela primeira vez em estreita relação temporal com o transtorno;

d) a MsA freqüentemente tem uma estreita relação com a menstruação, mas em contraste com a primeira edição da Classificação Internacional das Cefaléias, a ICHD/2004 estabelece critérios para a migrânea menstrual pura e para a migrânea relacionada com a menstruação, devido a incertezas sobre se elas deveriam ser consideradas entidades separadas, os artigos referentes à essas migrêneas não foram incluídos neste trabalho;

e) as crises muito freqüentes de migrânea são distinguidas como migrânea crônica, contanto que não haja abuso de medicamentos. A migrânea sem aura é mais propensa a cronificar com o uso freqüente de medicamento sintomático, resultando em uma nova cefaléia, que é codificada como cefaléia por uso excessivo de medicamento.

1.2.2 Migrânea Com Aura

Migrânea com aura (MA) é um transtorno recorrente que se manifesta na forma de crises de sintomas neurológicos focais reversíveis que geralmente se desenvolvem gradualmente em cinco a 20 minutos e que duram menos de 60 minutos. A aura é o complexo de sintomas neurológicos que acontece imediatamente antes ou no início da cefaléia da migrânea. Uma cefaléia com características de migrânea sem aura geralmente sucede os sintomas da aura. Menos comumente faltam à cefaléia as características da migrânea ou esta se encontra completamente ausente.

Alguns pacientes também experimentam uma fase premonitória, antecedendo em horas ou dias o aparecimento da cefaléia, e uma fase de resolução da cefaléia. Os sintomas premonitórios acontecem de horas a um ou dois dias antes de uma crise de migrânea (com ou sem aura). Incluem várias combinações de fadiga, dificuldade de concentração, rigidez do pescoço, foto ou fonofobia, náusea, visão borrada, bocejos e palidez. Os termos pródromo e sinais de alerta devem ser evitados por serem muitas vezes erroneamente utilizados para incluir a aura.

Aura com características similares tem sido descrita em associação com outras cefaléias bem definidas, incluindo cefaléia em salvas; as relações entre aura e cefaléia ainda não são completamente compreendidas.

Antes de, ou simultaneamente ao início dos sintomas da aura, ocorre diminuição do fluxo sanguíneo cerebral em regiões corticais que correspondem clinicamente à área afetada e, freqüentemente, a uma área maior. A redução do fluxo normalmente inicia-se posteriormente e expande-se anteriormente, geralmente acima do limiar de isquemia. Após uma a várias horas, ocorre transição gradual para hiperemia na mesma região.

Muitos pacientes com auras visuais ocasionalmente apresentam sintomas nas extremidades; reciprocamente, pacientes com sintomas nas extremidades quase sempre apresentam aura visual.

Os termos utilizados antes da ICHD/2004 eram: migrânea clássica, oftálmica, migrânea hemiparestésica, hemiplégica ou afásica, migrânea acompanhada, migrânea complicada. Foi modificada a localização da “migrânea” oftalmoplégica.

1.2.2.1 Critérios de diagnóstico

A cefaléia da MA deve obedecer as seguintes características:

- a) preencher pelo menos duas crises de aura de migrânea para uma das subformas da MA: aura típica com cefaléia migranosa; aura típica com cefaléia não-migranosa; aura típica sem cefaléia; migrânea hemiplégica familiar; migrânea hemiplégica esporádica; migrânea do tipo basilar;
- b) não ser atribuída a outro transtorno.

1.2.2.2 Diagnóstico diferencial

- a) a maioria dos pacientes com migrânea tem exclusivamente crises sem aura. Muitos pacientes que têm crises com aura freqüentemente, também apresentam crises sem aura (diagnosticar como MA e MsA);
- b) MA é diagnosticada quando a história e os exames físico e neurológico não sugerem nenhum transtorno causador de cefaléia secundária, ou quando sugerem, é excluído através de investigação apropriada, ou quando tal transtorno está presente, mas as crises não ocorrem pela primeira vez em estreita relação temporal com o transtorno.

1.3 EPIDEMIOLOGIA DA MIGRÂNEA

As cefaléias primárias têm sido estudadas durante séculos, mas só nas últimas duas décadas houve progresso significativo no entendimento e na sistematização dos estudos epidemiológicos, que têm documentado elevada prevalência de migrânea nas populações estudadas, bem como seu impacto socioeconômico e pessoal.

A migrânea é uma doença muito mais comum do que se imagina e encontra-se na 19ª posição mundial do *ranking* da Organização Mundial de Saúde entre todas as doenças causadoras de incapacidade (ICHD, 2004). É considerada, por alguns autores, mais incapacitante e prejudicial à qualidade de vida que a osteoartrite, diabetes, hipertensão arterial, lombalgia e depressão. Está relacionada principalmente ao uso de contraceptivos orais, doenças cardiovasculares, distúrbios

hormonais, depressão, ansiedade, pânico, sexo, idade e alimentação (BIGAL; LIPTON; STEWART, 2004), sendo que uma série de trabalhos sinaliza para o fato de ser multifatorial. Os pacientes que sofrem de migrêneas têm maior incidência de dores no corpo, limitação física e consideram-se com menor saúde mental. Há, igualmente, o comprometimento de suas vidas profissionais, devido ao maior número de faltas e a menor atividade laborativa secundárias à dor ou aos sintomas associados, com o nível de ganho monetário menor que o da população geral. A vida social, familiar e escolar dos pacientes está comprometida. Portanto, esses fatores representam impactos substanciais físicos, mentais e sociais para os pacientes, bem como implicam em altos custos para a sociedade.

Além disso, é o tipo mais comum de cefaléia encontrada nos adultos jovens, com uma estimativa de prevalência de 4% antes da puberdade e com pico de 25% em mulheres entre 35 e 40 anos (SILBERSTEIN, 2004). No atendimento primário, apresenta-se como a cefaléia mais encontrada, com a alta prevalência de 12% da população adulta; estima-se que pelo menos 3% a 6% dos homens e 13% a 18% das mulheres sejam portadores de migrânea nos Estados Unidos.

Informações sobre a epidemiologia da migrânea são acessíveis em trabalhos realizados em populações principalmente nos Estados Unidos e nos países do oeste da Europa. Nos Estados Unidos, aflige 23 milhões de adultos, tornando-se uma das mais comuns dores de cabeça incapacitantes. Sabe-se que a prevalência ao longo da vida, na população norte-americana, encontra-se acima de 90%. Existem estudos demonstrando aumento de até 60% na prevalência atual da cefaléia, frente à observada nos anos 90 (LIN, 2001). No Japão, migrânea é uma das doenças mais comuns onde sofrem 8,4 milhões de pessoas (KOWA et al, 2005).

Apesar disso, ainda são pouco freqüentes os estudos epidemiológicos realizados em países em desenvolvimento como no Brasil. Estudos regionais no nosso país mostram que as migrêneas chegam a afetar de 5 a 20% das populações estudadas, sendo cerca de 10 a 20% das mulheres e 5 a 10% dos homens. (PAHIM; MENEZES; LIMA, 2006).

Fica evidente que a migrânea é uma doença crônica, de alto custo pessoal e social, além do sofrimento individual, levando a um prejuízo econômico de custos diretos (atenção médica, medicamentos) e indiretos (diminuição da produtividade e falta ao trabalho), comprometendo a qualidade de vida dos indivíduos acometidos.

1.4 FISIOPATOGENIA DA MIGRÂNEA

Pesquisas vêm sendo realizadas com o intuito de elucidar os mecanismos fisiopatológicos da migrânea, que permanecem ainda não totalmente esclarecidos. Uma série de fatores interage para o desencadeamento das crises:

a) predisposição e transmissão genéticas:

- alta incidência de parentes de 1º grau;
- alta incidência em gêmeos.

b) predisposição ambiental:

- hormônios femininos: a partir da puberdade a migrânea é mais comum no sexo feminino;
- estresse psicossocial;
- alimentos, álcool, fatores miogênicos.

c) anormalidades bioquímicas:

- plaquetas: o fator liberador plaquetário libera serotonina (5-HT) das plaquetas;
- aminoácidos excitatórios aumentados, como o glutamato e o aspartato;
- magnésio central diminuído.

Várias hipóteses vêm sendo propostas para a patogênese da migraena; destacando-se a vascular, de Wolf nas décadas de 1930-40, que estaria associada à vasodilatação das artérias do couro cabeludo e o alívio da dor seria obtido por drogas de ação vasoconstrictora (CICIARELLI, 2005). Entretanto, a vasodilatação, por si só, não é capaz de produzir dor. O mecanismo neural envolveria, principalmente, a atividade de neurotransmissores e mediadores inflamatórios (histamina, 5-HT, bradicinina, noradrenalina, prostaglandinas), sendo a 5-HT a principal substância responsável pelos sintomas de origem cerebral que precedem ou acompanham um ataque de migrânea, tais como as alterações do apetite, do humor, as náuseas e os vômitos.

Além disso, a 5-HT também estaria relacionada aos fenômenos de hiperalgesia que ocorrem nos processos inflamatórios, hipótese reforçada pela evidência de que algumas cefaléias primárias são tratadas adequadamente com a administração de antiinflamatórios, tais como os corticosteróides, o ácido acetilsalicílico e a indometacina.

Uma inflamação neurogênica estéril e um processo inflamatório perivascular mediado por estímulos neurogênicos conduzidos pelo ramo oftálmico do nervo trigêmeo (sistema trigêmino-vascular) explicariam, também, os fenômenos neurovasculares presentes na migrânea e em outras cefaléias primárias. A hipótese que se destaca na atualidade é a neurovascular.

Após um estímulo endógeno ou exógeno (estresse, alimentos, álcool, hormônios), ocorreria a ativação da crise migranosa no mesencéfalo o qual, através da ativação das fibras trigeminais, promoveria a liberação de neuropeptídeos vasoativos nas terminações nervosas sensoriais. A liberação dessas substâncias causaria um aumento do fluxo sanguíneo intra e extracraniano, dilatação dos vasos sanguíneos durais e o conseqüente extravazamento plasmático. A dor migranosa seria, então, o resultado da dilatação dos vasos cranianos, da liberação de neuropeptídeos vasoativos e da conseqüente ativação das fibras trigeminais.

É importante assinalar, ainda, que os nitratos, conhecidos causadores de ataques de migrânea, também liberam neuropeptídios vasoativos, confirmando que outros mecanismos devem contribuir para a dor migranosa. Com efeito, as drogas utilizadas no tratamento da migrânea, além de conhecidos efeitos vasoconstritores, são capazes de inibir também a liberação desses neuropeptídios.

1.5 MIGRÂNEA E PLAQUETAS

1.5.1 Plaquetas

As plaquetas ou trombócitos são fragmentos citoplasmáticos anucleados presentes no sangue e produzidos a partir de megacariócitos na medula óssea, sob o estímulo do hormônio trombopoietina, formado no fígado. No citoplasma plaquetário encontram-se RNA, mitocôndria, um sistema canicular, e vários tipos de grânulos; lisossomos (contendo ácido hidrólico), corpos densos (contendo ADP, ATP, serotonina, histamina, e cálcio) e alfa grânulos (contendo fibrinogênio, fator V, vitronectina, trombospondina e fator de von Willebrand).

Do total das plaquetas presentes no organismo humano, 30% estão no baço e 70% estão na circulação, onde permanecem durante um período, em média, de dez

dias, depois do qual são retiradas pelas células reticuloendoteliais do baço e do fígado.

Uma pessoa normal tem entre 150.000 e 400.000 plaquetas por mm^3 de sangue e, apesar de sua aparência simples no esfregaço de sangue periférico, onde se mostram como fragmentos citoplasmáticos de aspecto granular, as plaquetas possuem uma estrutura discóide complexa descrita na figura 1. Sua estrutura interna é dividida em quatro zonas:

a) zona periférica: essa região inclui as membranas externa e interna (trilaminar) e estruturas estreitamente associadas, como o sistema de canais conectados à superfície, denominado sistema canicular aberto, que é responsável pela troca de moléculas com o meio externo, na qual ocorre uma significativa liberação de diversas moléculas após a ativação das plaquetas (secreção plaquetária). Tal reação de liberação do conteúdo dos grânulos ocorre sem lise celular e com manutenção da integridade da membrana, apesar de haver mudanças nas suas características. A membrana da plaqueta é rica em glicoproteínas, que servem como alvos para as reações de adesão, ou como receptores, desencadeando a ativação plaquetária. Na zona periférica se encontram também os fosfolipídios de membrana, importantes para a coagulação, visto que proporcionam a superfície sobre a qual agem e/ou serão ativados alguns de seus fatores. Esses fosfolipídios servem também como substrato para produção de ácido araquidônico e conseqüentemente de tromboxano A_2 (TXA_2), potente agonista da agregação plaquetária e da vasoconstrição. A membrana da plaqueta estimulada por sinais da superfície pode gerar ainda diversos sinais químicos internos;

b) zona sol-gel: essa região se encontra abaixo da zona periférica e é composta de: citoesqueleto, que fornece a sustentação para a forma discóide da plaqueta; e do sistema contrátil, que, sob ativação, permite a mudança da forma discóide, o prolongamento de pseudópodos, a contração interna e a liberação dos constituintes granulares. Os grânulos plaquetários contêm entre 30% e 50% do conteúdo de proteína total da plaqueta;

c) zona de organelas: essa região consiste basicamente de: 1) α -grânulos, que contêm proteínas adesivas, fator de von Willebrand (FvW), trombospondina, vitronectina, fator de crescimento derivado de plaquetas, fator plaquetário 4,

fatores da coagulação (ex: fator XI) e inibidor do ativador plasminogênio; 2) grânulos densos, que contêm trifosfato de adenosina (ATP), difosfato de adenosina (ADP), serotonina, cálcio; e 3) componentes celulares, tais como lisossomos e mitocôndria, que além de conter ATP e ADP também participam dos processos metabólicos da plaqueta e armazenam enzimas e outras moléculas críticas para a função plaquetária;

d) sistema membranar: essa zona inclui o sistema tubular denso, onde se encontra concentrado o cálcio, importante para desencadear os eventos contráteis, e os sistemas enzimáticos, envolvidos na produção de síntese de prostaglandinas (CASTRO et al, 2006).

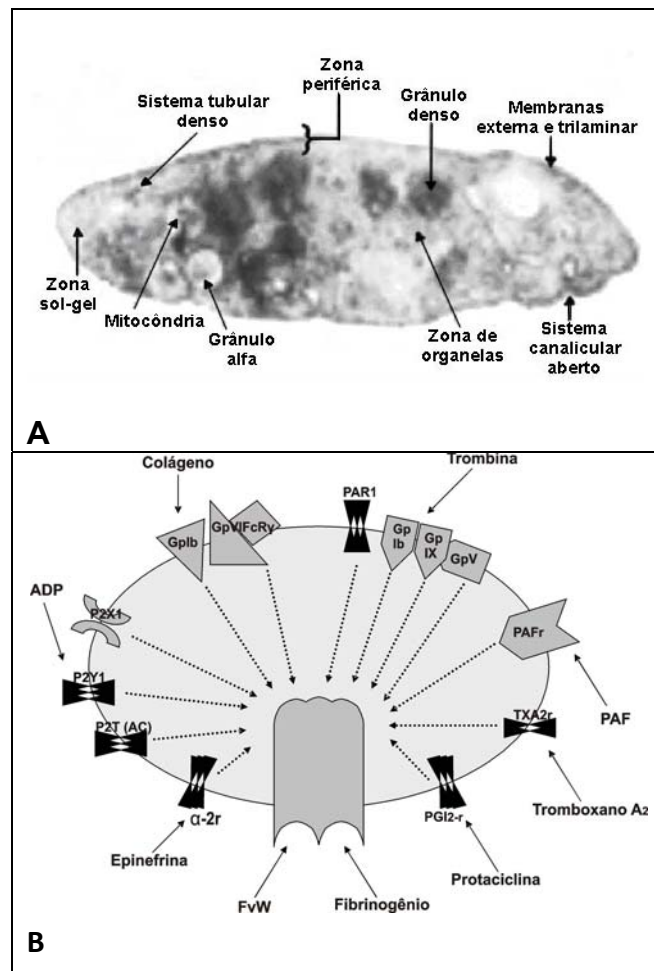


Figura 1: A plaqueta. A: componentes e organização; B: receptores (preto) e agonistas (cinza).

As plaquetas apresentam um papel importante no processo de hemostasia e coagulação sanguínea, estando diretamente envolvidas em diversas síndromes e

patologias, uma vez que sua principal função é formação de coágulos. Suas funções incluem a adesão, secreção de fatores implicados na agregação plaquetária e formação do trombo, modificações do tônus vascular e, finalmente, a captação de serotonina e ácidos aminados no plasma. Os eventos de vasoconstrição, adesão, secreção e agregação plaquetária são denominados hemostasia primária, enquanto o processo de hemostasia secundária é conhecido como coagulação. Os principais produtos secretados pelas plaquetas são: adenosina nucleotídeo, serotonina (armazenada nos corpos densos), β -tromboglobulina e o PF4 (contido nos α -grânulos). Quando a parede do vaso é danificada, estes produtos, junto com o tromboxano A_2 , sintetizado do ácido aracdônico, induzem a agregação secundária irreversível das plaquetas, que é a base da formação do trombo. Uma vez que estes eventos ocorrem igualmente na circulação cerebral, originou-se uma das primeiras hipóteses patogênicas formuladas para a migrânea, indicando que uma alteração funcional das plaquetas contribui para as mudanças vasculares observadas durante as crises de migrânea. Estas mudanças podem igualmente ser investigadas no sangue periférico e envolvem alguns aspectos da função plaquetária, como a reatividade e a agregabilidade aos agentes estimuladores, secreção dos corpos densos e α -grânulos, assim como a formação do microagregados. (SARCHIELLI; GALLAI, 2001).

1.5.2 Ativação e Agregação Plaquetária

A função da plaqueta é influenciada por diversos fatores, tais como idade, sexo e, em particular, o estresse emocional que se acredita ser um dos fatores de precipitação de ataques da migrânea. Modificações bioquímicas encontradas durante condições estressantes, tais como o aumento nas catecolaminas e ácidos graxos livres no sangue, podem de fato provocar a ativação das plaquetas.

O mais constante achado na migrânea seria o aumento da agregação plaquetária, mais evidente durante as crises, tanto espontaneamente quanto após a estimulação por agentes agregantes, tais como a epinefrina, a adenosina difosfato e a trombina, porém estas afirmações ainda são controversas. A partir desta hipótese, foram propostas drogas para a profilaxia da migrânea que reduzem a agregação das

plaquetas, em particular drogas antiinflamatórias não-esteróides, antagonistas da 5HT₂ e os β-bloqueadores.

A adesão e a agregação plaquetárias induzem uma sinalização intracelular que intermedeia várias respostas, como formação e secreção de serotonina, ADP e TXA₂, que servem como amplificadores da resposta plaquetária e como agentes pró-trombóticos. Todas essas moléculas reforçam a vasoconstrição, tanto quanto a diminuição do fluxo sangüíneo e a ativação plaquetária. Esta ativação aumenta a afinidade das integrinas αIIbβ₃ (receptor de fibrinogênio e de outros ligantes contendo seqüência arginina-glicina-ácido aspártico) e α₂β₁ (receptor de colágeno), facilitando a formação do trombo, e também o aumento da adesão plaqueta/plaqueta e plaqueta/parede vascular.

1.5.3 Monoaminas na Migrânea: Foco na Serotonina

As plaquetas são estruturalmente e funcionalmente similares aos neurônios monoaminérgicos, particularmente os neurônios serotoninérgicos, pois os dois tipos de célula têm em comum a origem ectodérmica, além de utilizarem Ca²⁺, o fosfoinositol intracelular e as vias de secreção das prostaglandinas, e a função de se ligarem a imipramina e a 5-HT₂, metabolizando a serotonina de maneira similar.

Após ativação das plaquetas, a serotonina é liberada dos corpos densos plaquetários, local onde está localizada a maior parte da serotonina sanguínea. Durante as crises de migrânea, a serotonina é liberada, havendo uma recaptção reduzida desta monoamina no período sem crises. Estes achados foram respaldados por estudos que demonstraram um índice reduzido de serotonina na plaqueta, fato que foi atribuído a um fator de liberação não identificado do plasma (SARCHIELLI; GALLAI, 2001).

Diferenças no índice da serotonina na plaqueta foram observadas entre os pacientes com migrânea com aura e àqueles sem aura avaliados entre as crises (D'ANDREA et al, 1994).

A secreção diminuída dos corpos densos da plaqueta na migrânea foi sugerida pelos resultados de um índice mais elevado de norepinefrina por Joseph e outros (1986). Esta observação, junto com a hiposecreção de ATP, é evidência da hipofunção simpática na migrânea.

O possível *turnover* (renovação) defeituoso da serotonina pelas plaquetas no período entre as crises poderia refletir um status hiposerotonérgico a nível central. Alterações no metabolismo e no *turnover* (renovação) da serotonina seriam refletidas pelos diferentes testes padrões de expressão de receptores 5-HT₂ (SARCHIELLI; GALLAI, 2001).

1.5.4 Outros Neurotransmissores nas Plaquetas de Pacientes com Migrânea

Além da serotonina, foram observadas variações nos níveis de outros neurotransmissores nas plaquetas de pacientes com migrânea. Os valores elevados de glutamato nas plaquetas dos pacientes com migrânea comparados com os controles parece ser o mais sugestivo encontrado, implicando em uma alteração análoga no sistema nervoso central (CANANZI et al, 1995).

Os valores elevados da substância P foram encontrados nas plaquetas de pacientes com migrânea durante as crises, assim como redução dos níveis de 5-HT, sendo observada uma correlação negativa entre os dois neurotransmissores. Em pacientes com migrânea o *uptake* (captação) de substância P, liberada pelos nervos trigêmeos, pode explicar o aumento deste neuropeptídeo nas plaquetas. A substância P pode contribuir para as crises desencadeadoras de migrânea, liberando 5-HT pelas plaquetas (NAKANO et al, 1993).

Outro achado sugestivo na migrânea seria o aumento de secreção de metencefalina das plaquetas durante as crises, interpretado como um mecanismo compensatório antagonizando a liberação de serotonina das plaquetas, que ocorre durante a crise (FERRARI et al, 1989).

1.5.5 Plaquetas e Óxido Nítrico (NO)

O óxido nítrico (NO) é um mediador gasoso sintetizado principalmente no endotélio que exerce importantes funções reguladoras na parede do vaso e plaquetas. O crescimento de evidências clínicas e bioquímicas sugere que o NO tem um importante papel na patogenia da migrânea.

As plaquetas possuem uma forma constitutiva de óxido nítrico sintetase (NOS) que intervém na formação de NO, oriunda da L-arginina. O agente mais específico capaz de ativar a NOS nas plaquetas é o colágeno (SARCHIELLI; GALLAI, 2001).

Um aumento na atividade de NOS da plaqueta, tanto basal quanto colágeno-estimulado, vem sendo encontrado nos pacientes com migrânea avaliados entre as crises, acompanhado de um aumento significativo do mensageiro intracelular guanosina monofosfato cíclico (cGMP) (SARCHIELLI; GALLAI, 1998). Este aumento do cGMP pode esclarecer algumas alterações na função da plaqueta observadas nos pacientes com migrânea, tais como o aumento no índice da plaqueta de L-arginina e a reduzida resposta ao colágeno (D'ANDREA et al, 1994; KOVACS et al, 1990a; SARCHIELLI; GALLAI, 1998). Outro estudo realizado com pacientes portadores de migrânea confirmou a ativação de NOS nas plaquetas, especialmente durante as crises, demonstrando o aumento de produtos finais de NO comparados com o período sem crise (SHIMONURA et al, 1999).

Entretanto, o significado das mudanças descritas acima relacionadas à patogenia da migrânea ainda necessita ser esclarecido. O aumento na formação de NO poderia representar um mecanismo para compensar a agregação induzida por fatores desconhecidos, e conseqüentemente, ser um mecanismo de *feedback* de curto espaço de tempo tanto na circulação periférica quanto cerebral. Por outro lado, o aumento da atividade da síntese de NO das plaquetas, que está igualmente presente nos períodos sem crises, poderia refletir um aumento mais generalizado na síntese de NO, sugerido como a “molécula chave” da migrânea (OLESEN, THOMSEN, IVERSEN, 1994).

1.5.6 Enzimas Plaquetárias na Migrânea

Duas enzimas plaquetárias parecem estar relacionadas com a migrânea: a monoaminoxidase (MAO) e as sulfotransferases: a primeira presente nas plaquetas principalmente na isoforma B (MAO-B), e que utiliza a tiramina e triptamina como substratos; e as sulfotransferases, cujos substratos são esteróides, flavonóides, fenóis além das aminas neurotransmissoras (ALAM et al, 1997). Estudos encontraram uma atividade alterada de ambas as enzimas, particularmente nos pacientes que relataram determinados alimentos como fator desencadeante (KOVACS et al, 1990b;

MARAZZITI et al, 1994). A alteração da atividade da MAO-B nas plaquetas foi relatada particularmente durante as crises de migrânea, e mais acentuada nas mulheres com migrânea relacionada ao ciclo menstrual; esta mudança não é específica para a migrânea uma vez que também foi encontrada nos pacientes com cefaléia tensional (D'ANDREA et al, 1995).

Foi proposta a hipótese de que uma alteração na atividade da enzima fenolsulfotransferase (PST) promoveria a absorção de substâncias tóxicas pelo trato intestinal provocando crises de migrânea, em pelo menos um subgrupo de pacientes com migrânea (CARAMONA et al, 1990; LAUNAY et al, 1988).

As sulfotransferases, fenolsulfotransferases – PST e monoanino-sulfotransferases – MST, utilizam fenóis e aminas neurotransmissoras, respectivamente, como substratos, porém cada forma pode usar o substrato da outra, de forma alternativa, se este estiver em concentrações elevadas. As MST são responsáveis pela sulfatação de monoaminas (dopamina, serotonina, entre outras), inativando-as. As PST e MST estão presentes nas plaquetas, mas os níveis de atividade das PST, porém não das MST, estão significativamente correlacionados com os níveis de PST em outros tecidos como fígado, trato gastrointestinal e cérebro, justificando os níveis de atividade diminuídos nas plaquetas dos pacientes que sofrem de migrânea desencadeada por fatores dietéticos (LITTLEWOOD et al, 1982). Dentre os alimentos envolvidos nas crises estariam o chocolate, queijos, banana, vinho tinto e frutas cítricas. Entretanto, ainda é preciso determinar se a atividade da sulfotransferase é diferente nos pacientes com ou sem aura, ou se os níveis diminuídos de sulfato estão envolvidos (ALAM et al, 1997).

Uma alteração na superoxidodesmutase (SOD) foi igualmente observada na migrânea (SHIMONURA et al, 1994), sendo sugerido que pacientes com migrânea (com ou sem aura) sejam vulneráveis ao estresse oxidativo.

Além destas, nos últimos 30 anos a dopamina foi considerada como tendo um papel na patogenia da migrânea. Esta hipótese foi mais tarde reforçada pelas evidências clínicas, genéticas e farmacológicas (D'ANDREA et al, 2006). A literatura indica que os pacientes com migrânea são hipersensíveis aos agonistas da dopamina no que diz respeito a alguns dos sintomas premonitórios da migrânea tais como a náusea e o bocejo. Existem vários antagonistas de receptores não específicos da dopamina D2 que mostram a boa eficácia clínica na migrânea, e

igualmente um número de polimorfismo de genes dopaminérgicos relacionados à migrânea (AKERMAN S et al, 2007).

1.5.7 Outros Produtos Secretados pelas Plaquetas na Migrânea

Alguns estudos têm demonstrado um aumento de produtos secretados pelas plaquetas. É o caso do aumento da adenosina com uma redução na liberação da adenosina pelos corpos densos acompanhados da ativação dos receptores A₂ nos pacientes com migrânea em relação ao grupo controle. A liberação inibida da adenosina pode participar na eliminação rápida da serotonina nos pacientes com migrânea (GUIEU et al, 1998). Um aumento na β -tromboglobulina, liberada dos α -grânulos como uma consequência da ativação da plaqueta foi observado igualmente durante a migrânea (D'ANDREA et al, 1994). Esta secreção aumentada estava acompanhada de um aumento similar de tromboxano e prostaciclina, evidenciando uma ativação plaquetária mais generalizada (MEZEI et al, 2000).

Um comportamento diferente da secreção do PF4 induzido pelo colágeno foi observado nos pacientes com migrânea com aura e sem aura. As plaquetas dos pacientes com aura exibiram uma secreção reduzida, não observada nos últimos. A secreção reduzida de PF4 foi acoplada com um aumento da concentração basal intraplaquetária de serotonina e sua secreção induzida pelo colágeno, sugestivo de um retorno diferente da serotonina neste subtipo de migrânea. Entretanto uma tendência similar na secreção de PF4 induzida pelo PAF foi observada nas duas formas de migrânea, mas nos pacientes com migrânea com aura, o aumento da secreção observado foi maior que aquele encontrado nos pacientes com migrânea sem aura, refletindo uma secreção anormal dos α -grânulos (D'ANDREA et al, 1994).

Acrescenta-se também o fato, que a disfunção plaquetária associada à fisiopatogenia da migrânea pode estar intimamente relacionada ao estresse oxidativo e, a partir daí, a avaliação dos marcadores de estresse oxidativo nas plaquetas vem sendo sugerida. Dentre esses marcadores destaca-se o malondialdeído e as substâncias com radical sulfidril livre conhecido genericamente como tiol (YLMAZ et al, 2007).

2 JUSTIFICATIVA

Nos artigos publicados a respeito do estudo da migrânea, nota-se acentuada polarização quanto aos resultados das possíveis alterações plaquetárias nas migrêneas em suas diversas variáveis clínicas: com e/ou sem aura e se na crise ou fora da crise. Observam-se, principalmente na seleção dos pacientes e controles, vieses evitáveis em estudos biológicos com outras espécies animais que não a humana, pois estas variáveis podem interferir enormemente no curso das pesquisas. Muitas vezes, não consideram os usuais fatores de risco tais como fumo, hipertensão, dieta e outros. Além disso, há um importante problema na definição dos pacientes com migrânea, pois não há um marcador biológico ou teste de diagnóstico definido para a migrânea. Situação que melhorou bastante com a publicação da classificação da ICHD/2004 e os critérios diagnósticos, pois alguns estudos usavam seus próprios critérios e não aqueles da IHS.

Somando-se a estas principais dificuldades relacionadas à população estudada, há um número de dificuldades técnicas relacionadas aos métodos de medida dos vários parâmetros hemostáticos. Alguns estudos foram dedicados às crises, outros ao intervalo entre as crises, provocando questionamentos a respeito de quanto tempo após uma crise as anomalias podem persistir. A frequência dos ataques pode igualmente representar um papel relevante e, geralmente, não é considerada. Além disso, de uma forma geral, os trabalhos apresentam casuística bastante reduzida.

Por outro lado, a literatura revela interessantes achados no que concerne, principalmente, a uma possível disfunção plaquetária na migrânea, que no futuro podem contribuir para nortear a conduta clínica. Trabalhos demonstram haver relação entre migrânea e alterações plaquetárias, porém ainda não estão esclarecidos especificamente que tipos de modificações estariam implicados à patogenia da migrânea, além de alguns artigos possuírem resultados controversos.

Assim, a existência de um tema de grande interesse, mas que ainda não tem definições claras, ao lado de nossa atual dificuldade estruturais para desenvolver um estudo clínico que abranja uma amostra significativa, nos induziu de certa forma a realização desta metanálise como instrumento de revisão crítica sobre o assunto.

3 OBJETIVO

3.1 OBJETIVO GERAL

Identificar se ocorre associação entre migrânea e alterações nas plaquetas.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Identificar se nos pacientes portadores de migrânea:

- a) há alteração na agregação plaquetária;
- b) há alteração dos principais produtos secretados pelas plaquetas;
- c) as alterações plaquetárias estão associadas à presença de aura;
- d) as alterações plaquetárias estão associadas à crise.

4 MATERIAL E MÉTODOS

4.1 DO LEVANTAMENTO BIBLIOGRÁFICO

O levantamento bibliográfico foi realizado utilizando as bases de dados Medline, Lilacs e Cochrane, com as palavras-chave *migraine*, *platelet*, *aggregation*, *haemostasis*, *nitric oxide*, *serotonin* e *dopamine*, em pacientes adultos. Foram incluídos artigos publicados entre 1987 e 2007 e também os obtidos em referências bibliográficas dos artigos encontrados. Foram utilizados artigos publicados em inglês, francês, português, espanhol e italiano.

4.2 DA SELEÇÃO DE ESTUDOS PARA A METANÁLISE

Após o levantamento bibliográfico, foram encontrados ensaios clínicos, revisões e estudos observacionais caso-controle. Os ensaios clínicos foram excluídos por não terem atendido ao critério de Jadad e/ou não tenham oferecido n suficiente para metanalisar. Não foram encontradas revisões sistemáticas com o foco no objetivo desta metanálise. Portanto, optou-se por metanalisar apenas os estudos observacionais e, eventualmente, foi mantida correspondência com determinados autores quando necessário. Procederam-se à leitura e revisão do material obtido por dois participantes, o autor e sua orientadora, ambos docentes da Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro e sem apoio de agências financiadoras para essa pesquisa.

4.2.1 Tipo de Estudo

O presente estudo é uma revisão sistemática com metanálise de estudos observacionais caso-controle que avaliam alterações nas plaquetas de pacientes portadores de migrânea no que se refere a sua função secretora e de agregação.

4.2.2 Tipos de Participantes

Pacientes adultos, de ambos os gêneros, portadores de migrânea diagnosticados conforme critérios definidos pela Ad Hoc Committee on Classification of Headache de 1962, ou pela Classificação e Critérios Diagnósticos das Cefaléias, Nevralgias Cranianas e Dor Facial da Sociedade Internacional de Cefaléia, 1ª edição em 1988; ou pela Classificação Internacional das Cefaléias da Sociedade Internacional de Cefaléias, 2ª edição de 2004;

4.2.3 Tipos de Desfechos

Foram considerados dois grandes desfechos, isto é, duas grandes funções plaquetárias conforme quadro abaixo:

Agregação plaquetária;

Secreção plaquetária: serotonina; dopamina; guanosina monofosfato cíclico; fenolsulfotransferase; monoamino-sulfotransferase e óxido nítrico e derivados.

4.2.4 Variáveis Clínicas

As variáveis clínicas utilizadas para o procedimento da metanálise estão descritas abaixo:

- a) migrânea com aura fora da crise (MCAf);
- b) migrânea com aura na crise (MCAcr);
- c) migrânea sem aura fora da crise (MSAf);
- d) migrânea sem aura na crise (MSAcr);
- e) migrânea com aura e sem aura na crise (MCASAc).

4.3 CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE

- a) critérios de inclusão: estudos observacionais caso-controle que definiram claramente os critérios diagnósticos de migrânea; que classificaram adequadamente os pacientes de acordo com as variáveis clínicas definidas para esta metanálise; e que forneceram todos os dados necessários para a análise estatística adequada dos parâmetros analisados; que apresentaram seus resultados em médias e respectivos desvios padrões ou que forneceram dados suficientes que permitiram calcular estes valores;
- b) critérios de exclusão: estudos que abordaram a secreção e agregação das plaquetas sob o uso de medicamentos que conhecidamente influenciam a função plaquetária (anticoncepcionais orais) por pelo menos duas semanas antes do estudo; e que avaliaram somente a influência do ciclo menstrual sobre a migrânea; estudos em crianças; estudos em que a variável clínica é única entre os trabalhos analisados; artigos nos idiomas que não sejam português, inglês, francês, italiano ou espanhol.

4.4 EXTRAÇÃO DA INFORMAÇÃO

Uma fração da extração de dados foi realizada de forma independente pelo autor e por sua orientadora, após a obtenção dos estudos completos. Foi utilizada uma planilha modelo estruturada do programa Excel para a transcrição dos seguintes dados de cada estudo: nome do autor; ano de publicação; número de indivíduos controle; número total de casos; número de casos de pacientes com os valores correspondentes para as variáveis clínicas analisadas; gênero do grupo controle e dos casos; idade do grupo controle e dos casos; critério em que o diagnóstico foi realizado; local de onde foi retirado o sangue e a forma de obtenção das plaquetas; método de análise estatística utilizado; fator de agregação plaquetária; resultados de cada desfecho avaliado nos controles e nos casos em suas diferentes variáveis clínicas.

Diferenças na extração e entrada dos dados entre os avaliadores foram resolvidas mediante discussão e reavaliação do artigo original.

Os motivos de perdas e abandonos devem-se àqueles estudos nos quais os desfechos e/ou as variáveis clínicas não puderam ser metanalisados por não haver pareamento com outros estudos.

Essa planilha foi utilizada para cada desfecho analisado: agregação plaquetária, serotonina, ácido 5-hidroxiindolacético, dopamina, guanosina monofosfato cíclico, fenolsulfotranferase, monoamino-sulfotransferase e óxido nítrico e derivados.

4.5 ANÁLISE DE DADOS

As análises estatísticas foram realizadas através do software Stata 7.0 SE (STATA CORP, 2002). Para analisar o efeito das variáveis clínicas nos desfechos investigados foram utilizadas diferenças de médias ponderadas com intervalo de confiança (IC) de 95% para os valores observados no grupo de casos e de controles. Todos os dados foram analisados utilizando o modelo de efeito randômico, através do método de DerSimonian e Laird (1986), assumindo que o tamanho do efeito varia entre os estudos.

4.5.1 Avaliação da Heterogeneidade

A presença de heterogeneidade foi avaliada inicialmente, pela análise exploratória gráfica. Na inspeção visual dos gráficos (*forest-plot*) foi observada a posição das estimativas pontuais de efeito e a ocorrência de superposição dos ICs entre os estudos. Posteriormente, o teste de Qui-quadrado (X^2) foi aplicado. A hipótese nula do teste é de que os efeitos reais são os mesmos em todos os grupos estudados e a alternativa de que o efeito de pelo menos um dos grupos seja diferente dos outros. Um nível de significância de $\alpha=0,10$ foi usado devido ao baixo poder estatístico do teste.

Em função do baixo poder do teste do X^2 , a heterogeneidade também foi investigada pela utilização da estatística I^2 proposta por Higgins e Thompson (2002). A estatística I^2 é usada para quantificar a inconsistência entre os estudos, portanto descreve a porcentagem da variabilidade total que é devida à heterogeneidade. Valores inferiores a 30% representariam heterogeneidade leve, valores

intermediários de 30% a 50%, moderada e, superiores a 50%, um grau elevado de heterogeneidade.

Quando detectada heterogeneidade entre os estudos, mas pareceu apropriado agrupar os resultados, foi aplicado o modelo de efeito randômico através do método de DerSimonian e Laird (1986), assumindo que o tamanho do efeito varia entre os estudos. O modelo de efeito randômico assume que todos os estudos estimados podem ter um efeito verdadeiro, e que estes efeitos estão normalmente distribuídos.

4.5.2 Análise de Sensibilidade

A análise de sensibilidade foi empregada para explorar a robustez dos resultados. Esta análise consiste na repetição dos procedimentos excluindo, por exemplo, estudo cujos resultados estejam muito diferentes dos demais, devido ao número reduzido de estudos que inviabiliza a análise de subgrupos e a utilização de metaregressão.

4.6 AVALIAÇÃO DA METANÁLISE

Ao final do trabalho foi aplicado o critério de MOOSE – Metanálise de Estudos Observacionais (STROUP et al, 2000), que consiste de uma lista de verificação para autores, editores e revisores de metanálises de estudos observacionais (anexo A). O resultado foi apresentado pelos itens e subitens expressos categoricamente em: totalmente, parcialmente e não contemplado.

5 RESULTADOS

Foi encontrado um total de 212 artigos nas bases de dados Medline, Pubmed, Lilacs e Cochrane utilizando as palavras chave *migraine*, *platelet*, *aggregation*, *haemostasis*, *nitric oxide*, *serotonin* e *dopamine*. Deste total, foram selecionados os 101 que eram de estudos observacionais caso-controle e foram adicionados 20 artigos como referências das referências. Apenas 21 preencheram os critérios de elegibilidade, e 5 foram excluídos por possuírem dados que não puderam ser pareados, sendo metanalisados 16 estudos (figura 2).

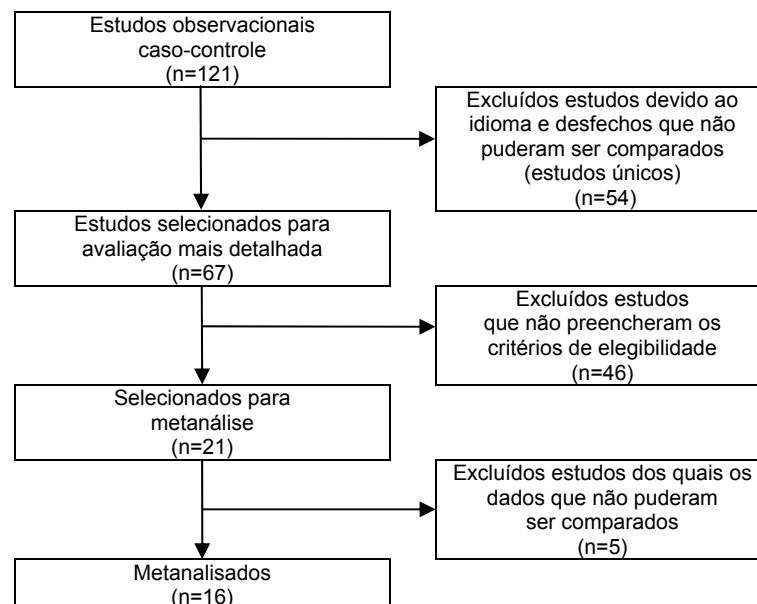


Figura 2: Fluxograma com estágios da obtenção dos estudos.

5.1 COMPARAÇÃO DE VALORES MÉDIOS DA AGREGAÇÃO PLAQUETÁRIA NA MIGRÂNEA

Foram encontrados 10 estudos relacionando migrânea e agregação plaquetária (HEDMAN et al, 1988; D'ANDREA et al, 1989; GOVITRAPONG et al, 1992; D'ANDREA et al, 1994; GALLAI et al, 1996; TOZZI-CIANCARELLI et al, 1997; SHUKLA et al, 2001; SHUKLA et al, 2004; ZELLER et al, 2004; ZELLER et al, 2005). Entre estes, cinco foram excluídos. Os estudos de Hedman, Govitrapong e os dois de Shukla por não possuírem dados completos para a metanálise (não forneceram

os desvios padrões). O de Zeller e outros (2004) por utilizar a mesma população na pesquisa de 2005 (que foi incluído na metanálise), não discriminando nem o tipo de migrânea nem se a agregação plaquetária foi mensurada na crise ou fora das crises.

5.1.1 Agregação plaquetária e migrânea com aura durante a crise

Somente um trabalho (GALLAI et al, 1996) avaliou as alterações da agregação plaquetária de pacientes com migrânea com aura durante as crises, único que utilizou três diferentes dosagens de colágeno (0,3µg/ml, 1,0 µg/ml e 3,0 µg/ml), fornecendo todos os dados necessários ao cálculo da metanálise, conforme pode ser observado no gráfico 1. Os resultados, expressos em diferença de médias e seu respectivo Intervalo de Confiança (IC) de 95%, foram sumarizados utilizando o modelo de efeitos aleatórios. Uma leve heterogeneidade foi observada pelo cálculo do I^2 de Higgins (28,0%). Os valores da medida sumária mostraram valores mais baixos estatisticamente significativos de $-17,40\Omega$ (IC de $-19,42$ a $-15,38$) para agregação plaquetária no grupo de casos de pacientes com migrânea com aura em crise em relação ao grupo controle ($5\Omega = 12\text{mm}$).

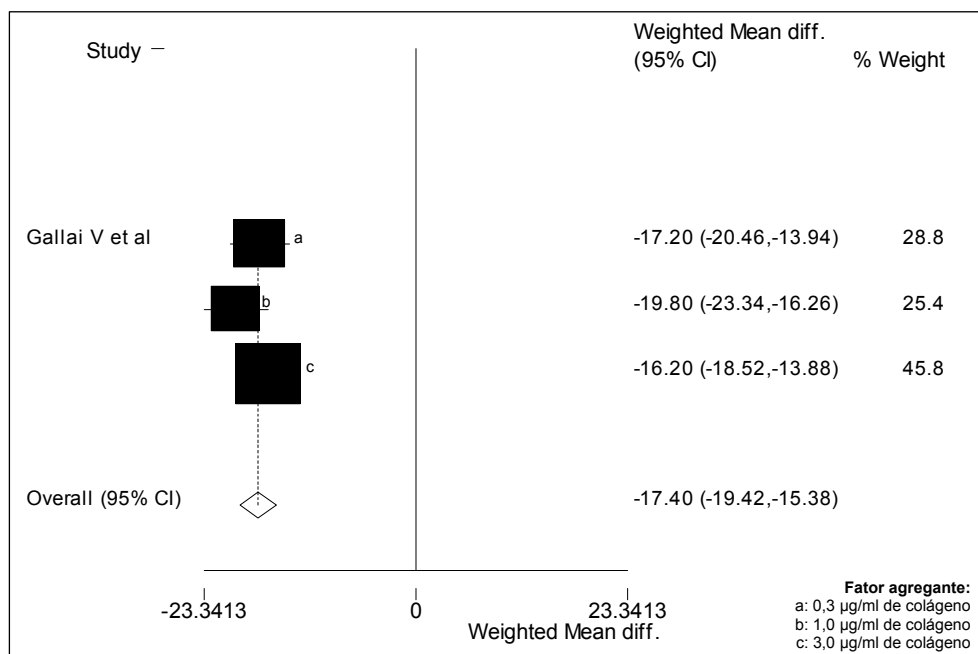


Gráfico 1: forest plot dos estudos de alterações da agregação plaquetária e migrânea com aura durante a crise.

5.1.2 Agregação plaquetária e migrânea com aura fora da crise

Os cinco estudos caso controle (D'ANDREA et al, 1989; D'ANDREA et al, 1994; GALLAI et al, 1996; TOZZI-CIANCARELLI et al, 1997; ZELLER et al, 2005) avaliaram as alterações da agregação plaquetária de pacientes com migrânea com aura fora da crise fornecendo todos os dados necessários ao cálculo da metanálise, conforme pode ser observado no gráfico 2. Uma elevada heterogeneidade foi observada pelo cálculo do I^2 de Higgins (96,4%). Os valores da medida sumária mostraram valores mais baixos estatisticamente significativos de $-8,63\Omega$ (IC de $-15,29$ a $-1,97$) para agregação plaquetária no grupo de casos de pacientes com migrânea com aura fora da crise em relação ao grupo controle.

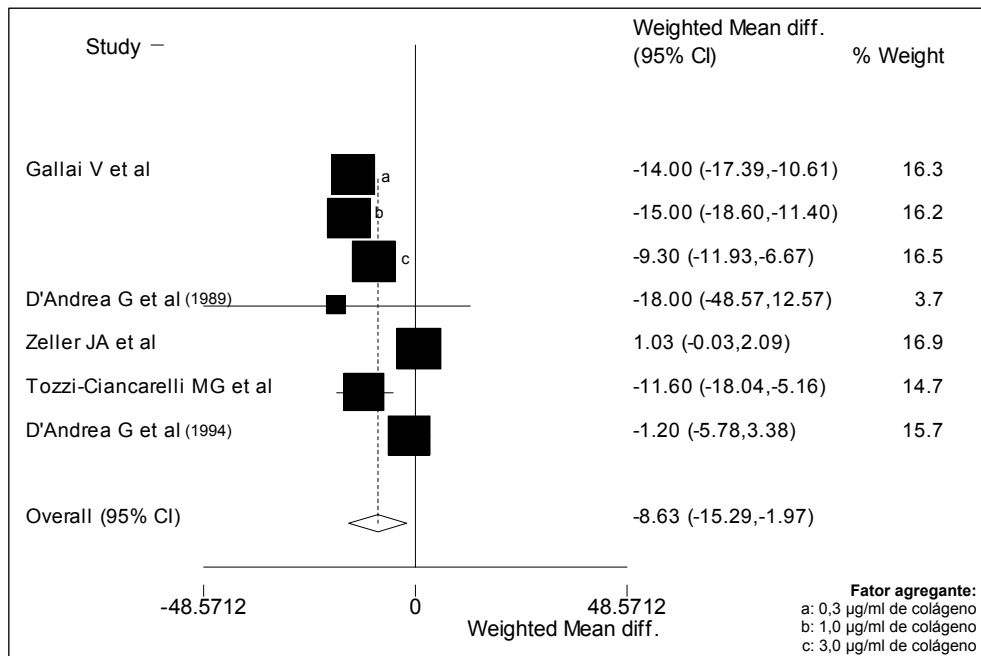


Gráfico 2: *forest plot* dos estudos de alterações da agregação plaquetária e migrânea com aura fora da crise.

5.1.3 Agregação plaquetária e migrânea sem aura fora da crise

Os quatro estudos caso controle (D'ANDREA et al, 1989; D'ANDREA et al, 1994; GALLAI et al, 1996; ZELLER et al, 2005) avaliaram as alterações da agregação plaquetária de pacientes com migrânea sem aura fora da crise fornecendo todos os dados necessários ao cálculo da metanálise, conforme pode ser observado no gráfico 3. Uma elevada heterogeneidade foi observada pelo cálculo do I^2 de Higgins (94,1%). Os valores da medida sumária mostraram valores

mais baixos não estatisticamente significativos de $-4,76\Omega$ (IC de $-10,25$ a $0,72$) para agregação plaquetária no grupo de casos de pacientes com migrânea sem aura fora da crise em relação ao grupo controle.

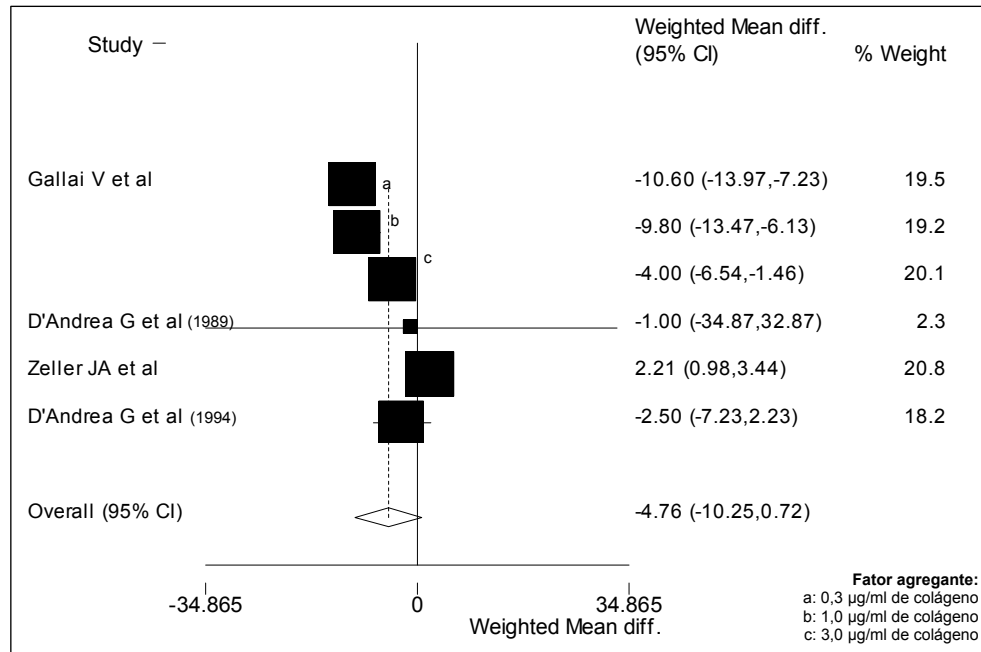


Gráfico 3: forest plot dos estudos de alterações da agregação plaquetária e migrânea sem aura fora da crise.

5.2 COMPARAÇÃO DE VALORES MÉDIOS DE SEROTONINA (5-HT) NOS CASOS DE MIGRÃNEA COM O GRUPO CONTROLE

Foram encontrados 9 estudos relacionando migrânea e serotonina (D'ANDREA et al, 1989; FERRARI et al, 1989; PRADALIER et al, 1990; NAKANO et al, 1993; D'ANDREA et al, 1994; D'ANDREA et al, 1995; EVERS et al, 1999; JERNEJ et al, 2002; JUHASZ et al, 2003). Três foram excluídos, o estudo de Pradalier e o de Juhasz por não possuir dados completos para a metanálise (não forneceu médias e/ou desvios padrões) e o de D'Andrea e outros (1994) por utilizar a mesma população na pesquisa de 1995 (que foi incluído na metanálise por ser mais abrangente nos seus resultados). Não foram metanalisados os estudos de migrânea com aura durante a crise, porque foi encontrado somente um trabalho (FERRARI et al, 1989), como também os de migrânea com aura ou sem aura fora da crise (EVERS et al, 1999), e os de migrânea que não definiram se com ou sem aura, nem se durante ou fora da crise (NAKANO et al 1993).

Abaixo serão apresentados os resultados das metanálises conforme a variável clínica avaliada.

5.2.1 5-HT e migrânea com aura e sem aura durante a crise

Dois estudos caso controle (EVERS et al, 1999; JERNEJ et al, 2002) avaliaram as alterações de 5-HT nas plaquetas de pacientes com migrânea com aura e sem aura durante as crises fornecendo todos os dados necessários ao cálculo da metanálise, conforme pode ser observado no gráfico 4. Uma elevada heterogeneidade foi observada pelo cálculo do I^2 de Higgins (98,2%). Os valores da medida sumária mostraram valores mais baixos não estatisticamente significativos de $-211,04 \text{ ng}5\text{-HT}/10^9 \text{ plaquetas}$ (IC de $-663,78$ a $241,69$) para o grupo de casos de pacientes com migrânea com aura e sem aura durante a crise em relação ao grupo controle.

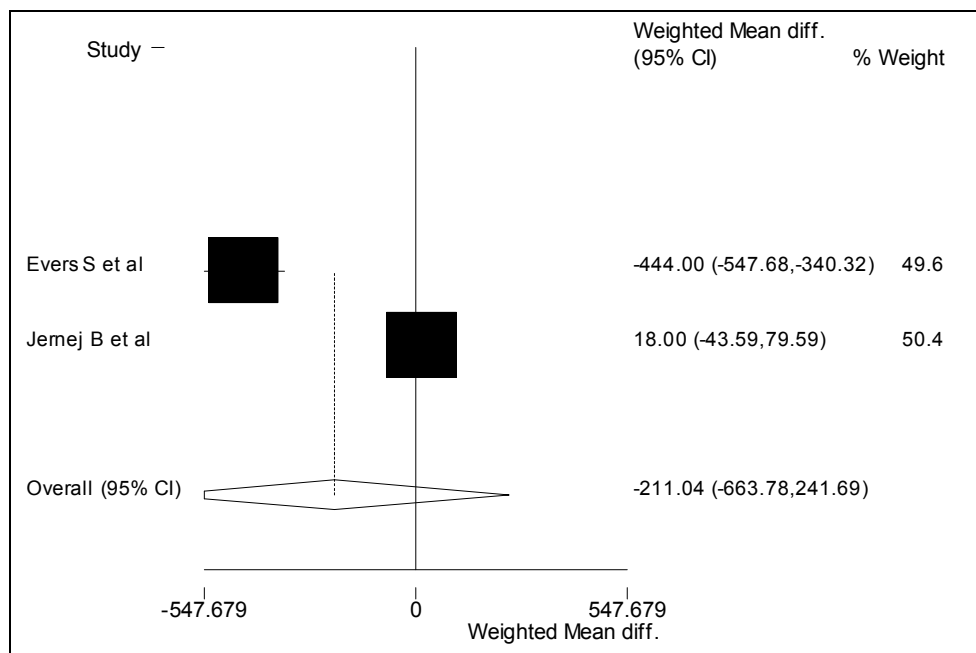


Gráfico 4: *forest plot* dos estudos de alterações de 5-HT e migrânea com e sem aura durante a crise.

5.2.2 5-HT e migrânea com aura fora da crise

Quatro estudos caso controle (D'ANDREA et al, 1989; FERRARI et al, 1989; D'ANDREA et al, 1995; JERNEJ et al, 2002) avaliaram as alterações da serotonina nas plaquetas de pacientes com migrânea com aura fora das crises fornecendo

todos os dados necessários ao cálculo da metanálise, conforme pode ser observado no gráfico 5. Uma elevada heterogeneidade foi observada pelo cálculo do I^2 de Higgins (65,1%). Os valores da medida sumária mostraram valores mais altos não estatisticamente significativos de 140,36ng5-HT/10⁹plaquetas (IC de -20,76 a 301,47) para o grupo de casos de pacientes com migrânea com aura fora da crise em relação ao grupo controle.

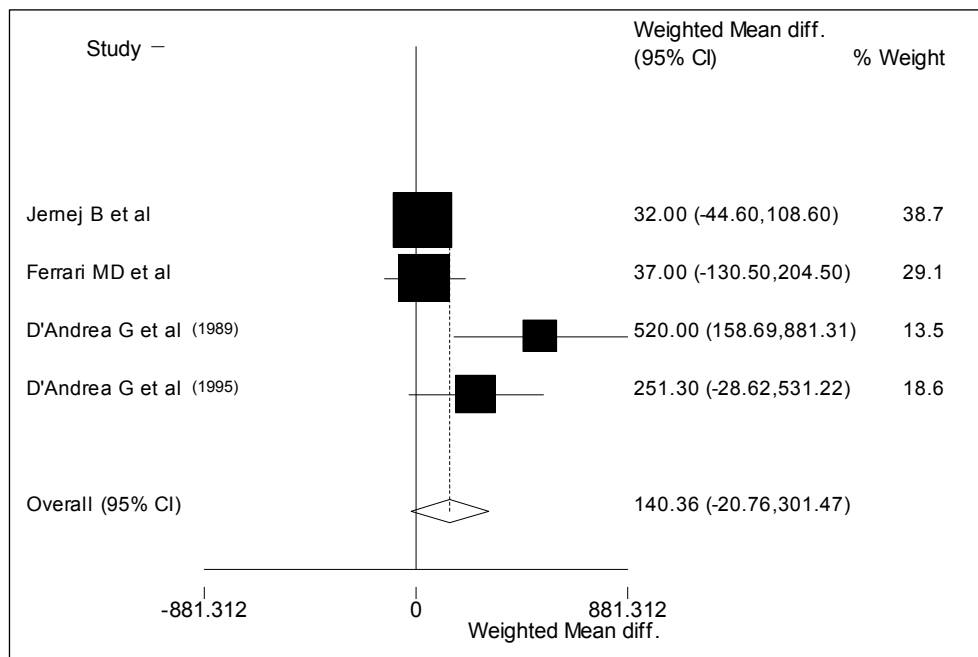


Gráfico 5: forest plot dos estudos de alterações de 5-HT e migrânea com aura fora da crise.

5.2.3 5-HT e migrânea sem aura fora da crise

Quatro estudos caso controle (D'ANDREA et al, 1989; FERRARI et al, 1989; D'ANDREA et al, 1995; JERNEJ et al, 2002) avaliaram as alterações da serotonina nas plaquetas de pacientes com migrânea sem aura fora da crise fornecendo todos os dados necessários ao cálculo da metanálise, conforme pode ser observado no gráfico 6. A heterogeneidade está ausente pelo cálculo do I^2 de Higgins. Os valores da medida sumária mostraram valores mais altos não estatisticamente significativos de valores médios de 20,83ng5HT/10⁹plaquetas (IC de -42,09 a 83,75) para o grupo de casos de pacientes com migrânea sem aura fora da crise em relação ao grupo controle.

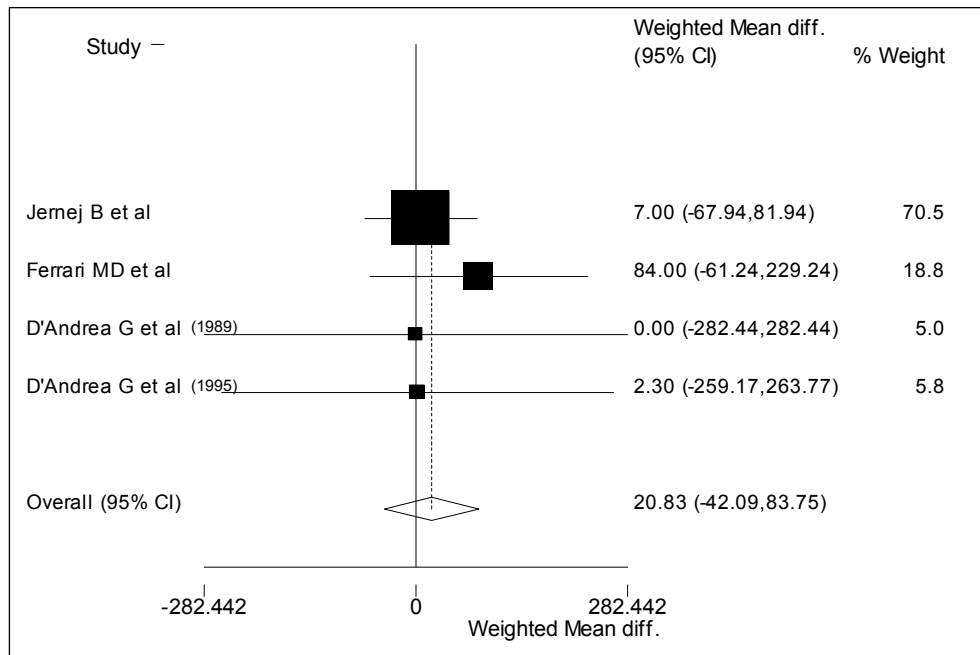


Gráfico 6: forest plot dos estudos de alterações de 5-HT e migrânea sem aura fora da crise.

5.2.4 Ácido 5-hidroxiindolacético (5-HIAA) e migrânea com aura fora da crise

Dois estudos caso controle (D'ANDREA et al, 1989; D'ANDREA et al, 1995) avaliaram as alterações do 5-HIAA nas plaquetas de pacientes com migrânea com aura fora das crises fornecendo todos os dados necessários ao cálculo da metanálise, conforme pode ser observado no gráfico 7. Uma elevada heterogeneidade foi observada pelo cálculo do I^2 de Higgins (91,6%). Os valores da medida sumária mostraram valores discretamente mais baixos não estatisticamente significativos de $-0,48\text{ng}5\text{-HIAA}/10^9\text{plaquetas}$ (IC de $-10,18$ a $9,21$) para o grupo de casos de pacientes com migrânea com aura fora da crise em relação ao grupo controle.

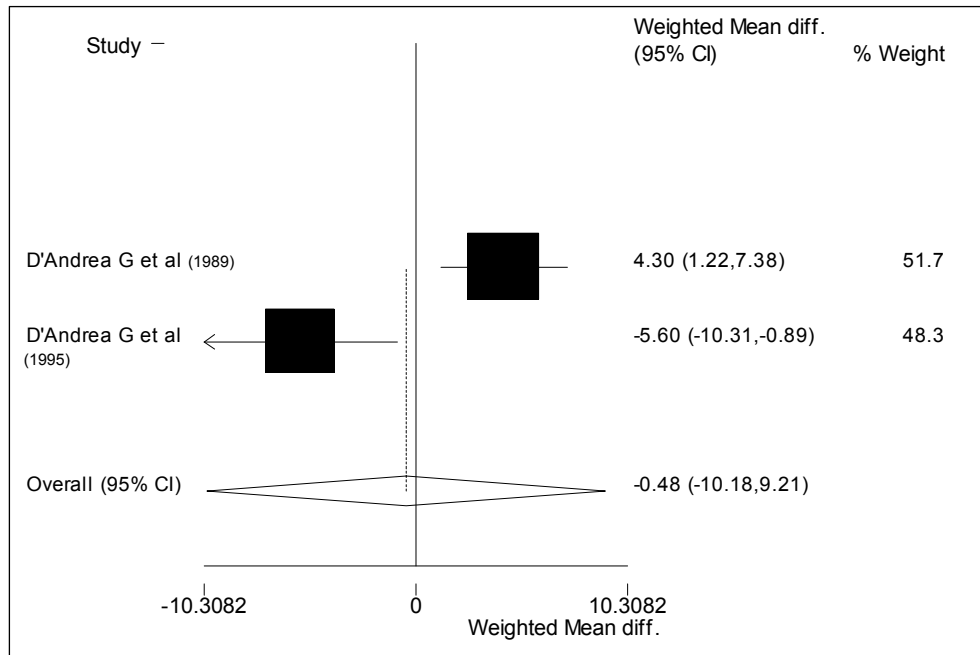


Gráfico 7: forest plot dos estudos de alterações de 5-HIAA e migrânea com aura fora da crise.

5.2.5 5-HIAA e migrânea sem aura fora da crise

Dois estudos caso controle (D'ANDREA et al, 1989; D'ANDREA et al, 1995) avaliaram as alterações do 5-HIAA nas plaquetas de pacientes com migrânea sem aura fora das crise fornecendo todos os dados necessários ao cálculo da metanálise, conforme pode ser observado no gráfico 8. Uma elevada heterogeneidade foi observada pelo cálculo do I^2 de Higgins (93%). Os valores da medida sumária mostraram valores mais baixos não estatisticamente significativos de $-1,61\text{ng}5\text{-HIAA}/10^9\text{plaquetas}$ (IC de $-10,24$ a $7,01$) para o grupo de casos de pacientes com migrânea sem aura fora da crise em relação ao grupo controle.

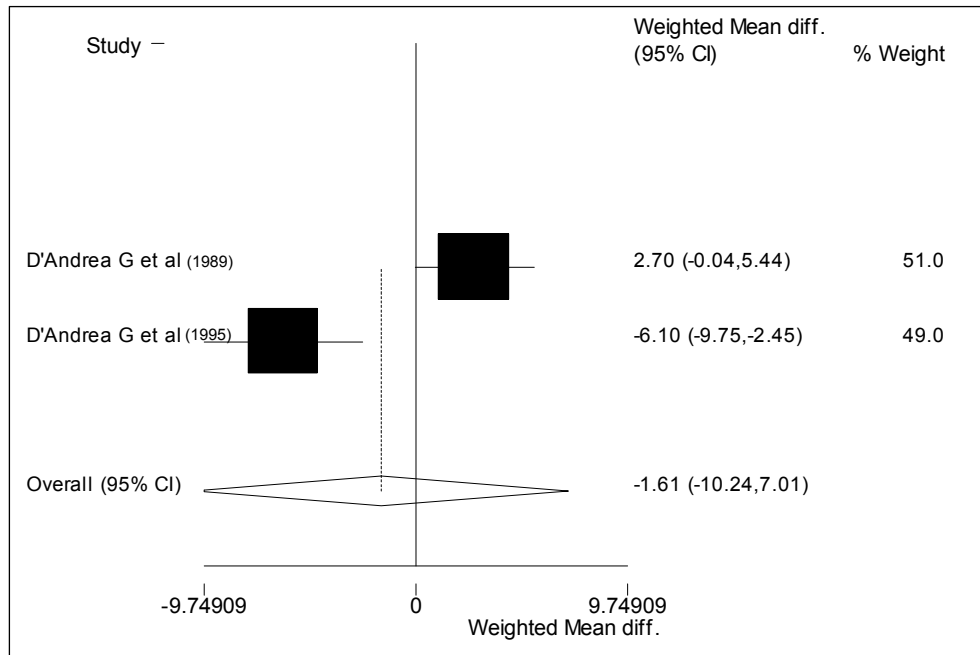


Gráfico 8: forest plot dos estudos de alterações de 5-HIAA e migrânea sem aura fora das crises.

5.3 COMPARAÇÃO DE VALORES MÉDIOS DE ÓXIDO NÍTRICO E DERIVADOS (NOD) NOS CASOS DE MIGRÃNEA COM O GRUPO CONTROLE

Foram encontrados cinco estudos (GALLAI et al, 1996; SHIMOMURA et al, 1999; SHUKLA et al, 2001; TAFFI et al, 2005; YILMAZ et al, 2007). Entre estes, o de Shukla foi excluído por não possuir dados completos para a metanálise (não forneceu os desvios padrões). Abaixo serão apresentados os resultados das metanálises conforme o tipo de desfecho avaliado.

5.3.1 NOD e migrânea com aura durante a crise

Três estudos caso controle (GALLAI et al, 1996; SHIMOMURA et al, 1999; YILMAZ et al, 2007) avaliaram NOD fornecendo todos os dados necessários ao cálculo da metanálise, conforme pode ser observado no gráfico 9. Uma elevada heterogeneidade foi observada pelo cálculo do I^2 de Higgins (91,7%). Os valores da medida sumária mostraram valores mais altos estatisticamente significativos de 3,16 unidades de desvio padrão (IC de 1,92 a 4,40) para o NOD no grupo de casos de pacientes com migrânea com aura durante a crise em relação ao grupo controle.

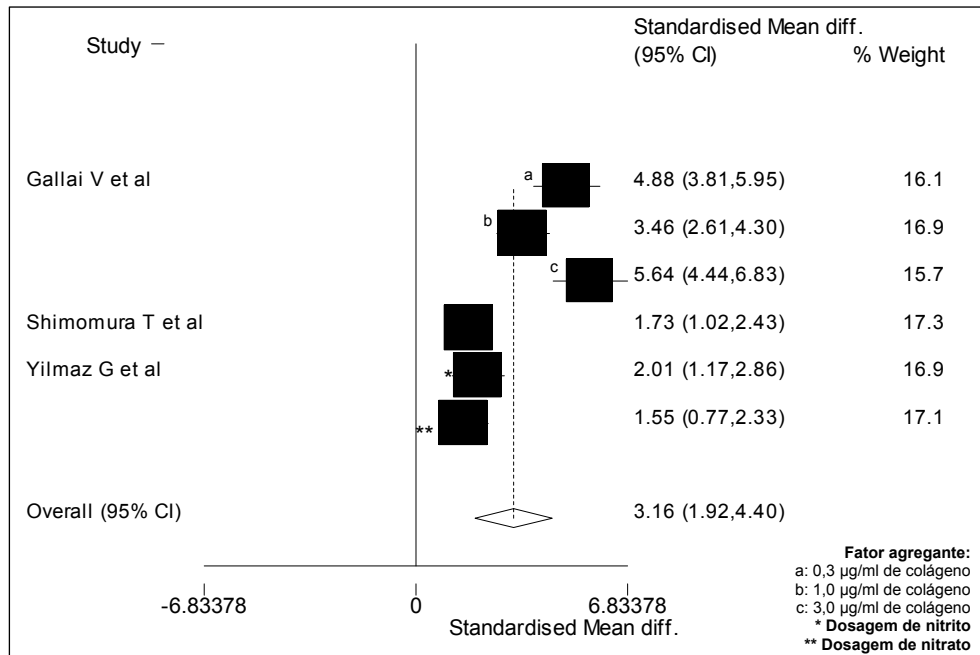


Gráfico 9: forest plot dos estudos de alterações de NOD e migrânea com aura durante a crise.

5.3.2 NOD e migrânea sem aura durante a crise

Três estudos caso controle avaliaram NOD fornecendo todos os dados necessários ao cálculo da metanálise, conforme pode ser observado no gráfico 10. Uma elevada heterogeneidade foi observada pelo cálculo do I^2 de Higgins (58,2%). Os valores da medida sumária mostraram valores mais altos estatisticamente significativos de 1,02 unidades de desvio padrão (IC de 0,06 a 1,37) para o NOD no grupo de casos de pacientes com migrânea sem aura durante a crise em relação ao grupo controle.

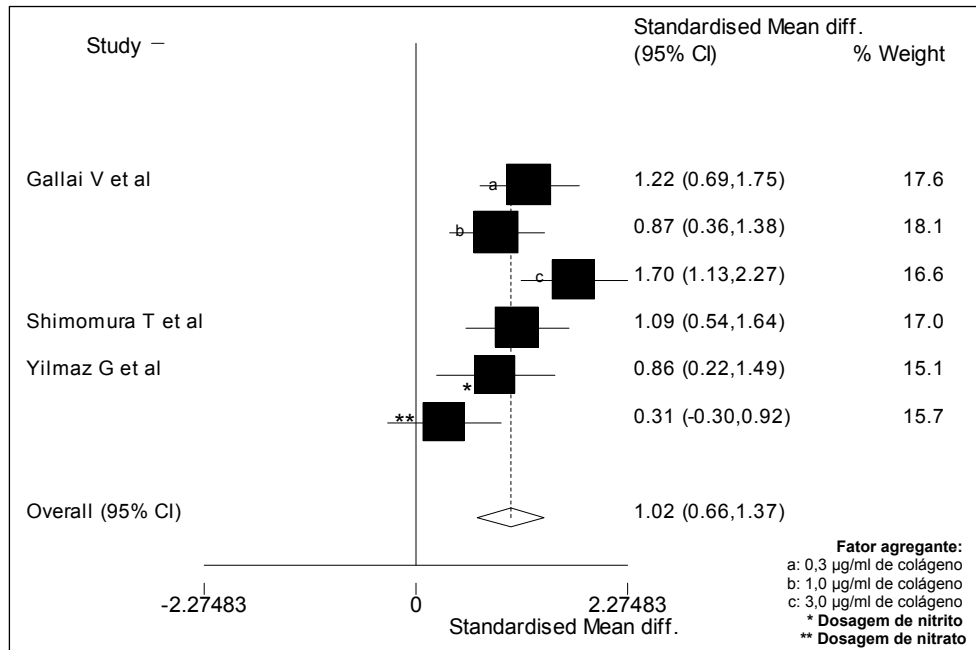


Gráfico 10: forest plot dos estudos de alterações de NOD e migrânea sem aura durante a crise.

5.3.3 NOD e migrânea com aura fora da crise

Dois estudos caso controle (GALLAI et al, 1996; YILMAZ et al, 2007) avaliaram NOD fornecendo todos os dados necessários ao cálculo da metanálise, conforme pode ser observado no gráfico 11. Uma elevada heterogeneidade foi observada pelo cálculo do I^2 de Higgins (89,3%). Os valores da medida sumária mostraram valores mais altos estatisticamente significativos de 1,32 unidades de desvio padrão (IC de 0,41 a 2,23) para o NOD no grupo de casos de pacientes com migrânea com aura fora da crise em relação ao grupo controle.

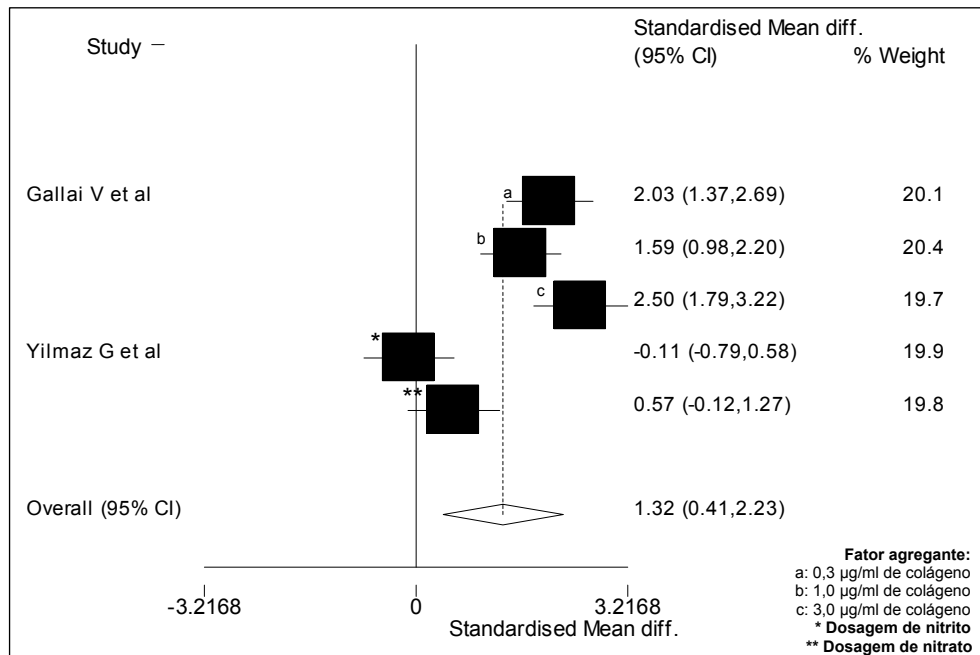


Gráfico 11: forest plot dos estudos de alterações de NOD e migrânea com aura fora da crise.

Fazendo uma análise de sensibilidade, ou seja, retirando da metanálise o estudo de Yilmaz e outros (2007), responsável pela elevada heterogeneidade e ainda por ter medidas diferentes, temos para o estudo de Gallai e outros (1996) resultados conforme pode ser observado no gráfico 12. Uma moderada heterogeneidade foi observada pelo cálculo do I^2 de Higgins (45,2%). Os valores da medida sumária mostraram valores mais altos na formação de NO nas plaquetas estatisticamente significativos de 2,01fmol/min/mg de proteínas (IC de 1,50 a 2,53) para o grupo de casos de pacientes com migrânea com aura fora da crise em relação ao grupo controle.

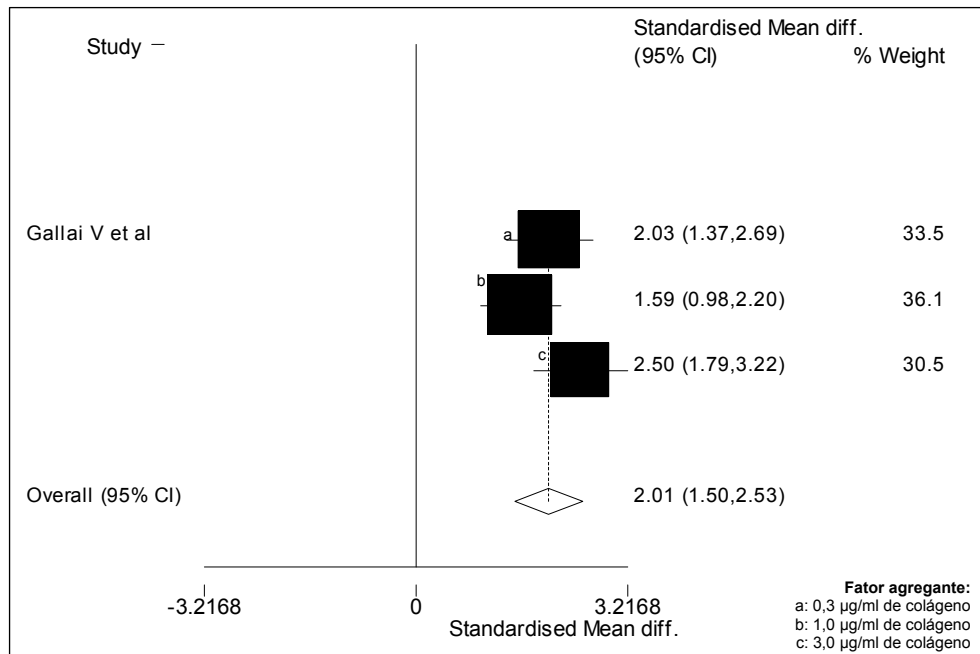


Gráfico 12: forest plot dos estudos de alterações na formação de NO e migrânea com aura fora da crise.

Fazendo uma análise de sensibilidade com o estudo Ylmaz e outros (2007), ou seja, retirando da metanálise os estudos de Gallai e outros (1996), responsáveis pela elevada heterogeneidade e ainda por terem medidas diferentes, obteve-se resultados conforme pode ser observado no gráfico 13. Uma moderada heterogeneidade foi observada pelo cálculo do I^2 de Higgins (46,5%). Os valores da medida sumária mostraram valores mais altos de nitrato e nitrito nas plaquetas não estatisticamente significativos de $0,23\mu\text{mol}/10^8$ plaquetas (IC de -0,44 a 0,90) para o grupo de casos de pacientes com migrânea com aura fora da crise em relação ao grupo controle.

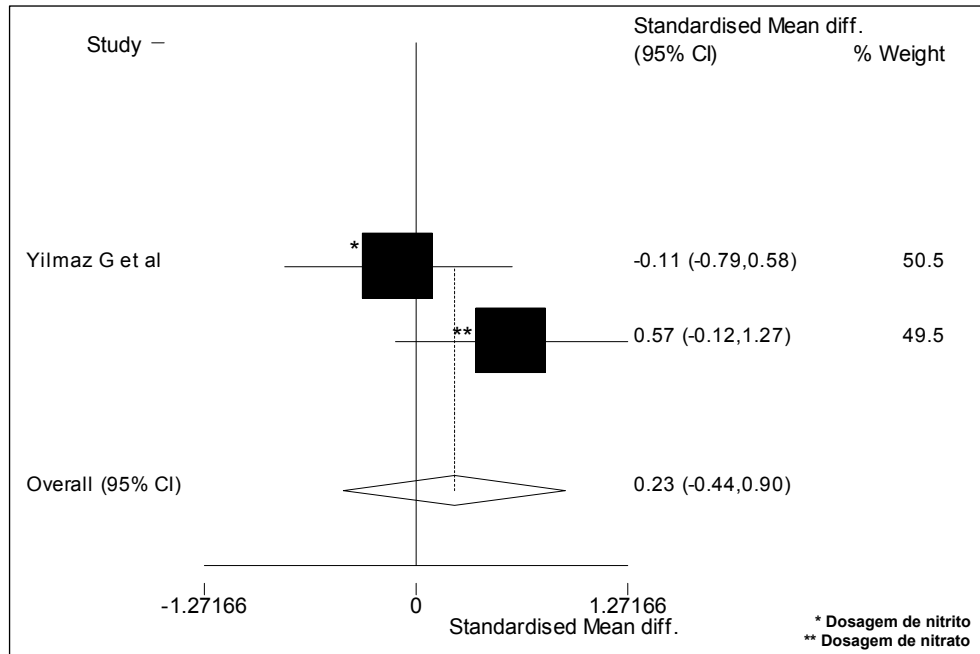


Gráfico 13: forest plot dos estudos de alterações de nitrito e nitrato e migrânea com aura fora da crise.

5.3.4 NOD e migrânea sem aura fora da crise

Três estudos caso controle (GALLAI et al, 1996; TAFFI et al, 2005; YILMAZ et al, 2007) avaliaram NOD fornecendo todos os dados necessários ao cálculo da metanálise, conforme pode ser observado no gráfico 14. Uma elevada heterogeneidade foi observada pelo cálculo do I^2 de Higgins (97,2%). Os valores da medida sumária mostraram valores mais altos não estatisticamente significativos da concentração de 1,43 unidades de desvio padrão (IC de -0,18 a 3,05) de NOD no grupo de casos de pacientes com migrânea sem aura fora da crise em relação ao grupo controle.

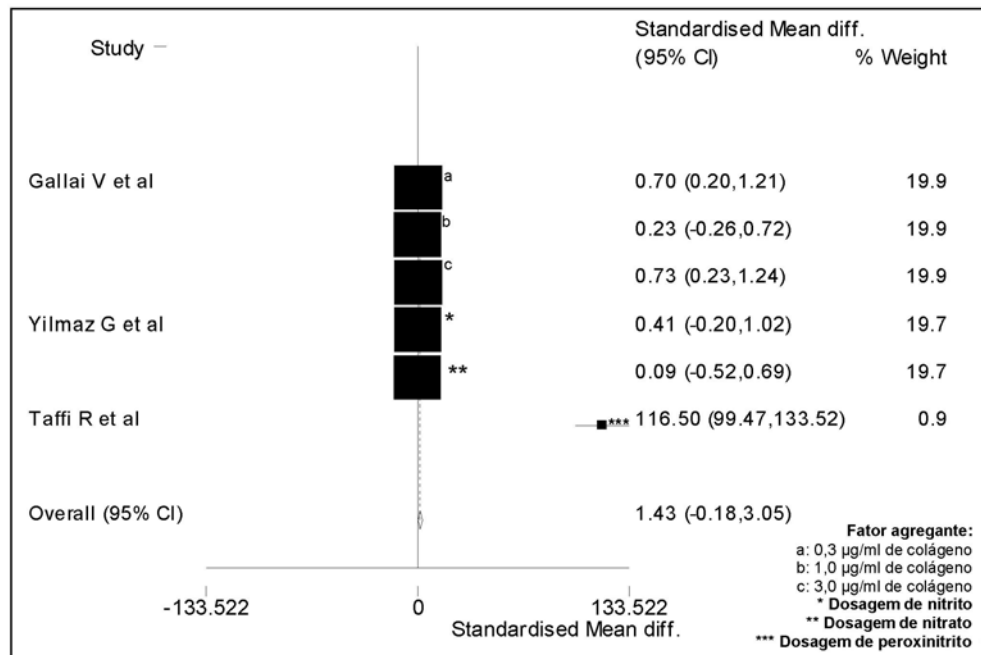


Gráfico 14: forest plot dos estudos de alterações de NOD e migrânea sem aura fora da crise.

Fazendo uma análise de sensibilidade, ou seja, retirando da metanálise os estudos de Yilmaz e outros (2007) e Taffi e outros (2005), responsáveis pela elevada heterogeneidade e ainda por terem medidas diferentes, temos para o estudo de Gallai e outros (1996) resultados conforme pode ser observado no gráfico 15. Uma leve heterogeneidade foi observada pelo cálculo do I^2 de Higgins (20,3%). Os valores da medida sumária mostraram valores mais altos estatisticamente significativos de 0,55fmol/min/mg de proteínas (IC de 0,23 a 0,87) na formação de NO nas plaquetas do grupo de casos de pacientes com migrânea sem aura fora da crise em relação ao grupo controle.

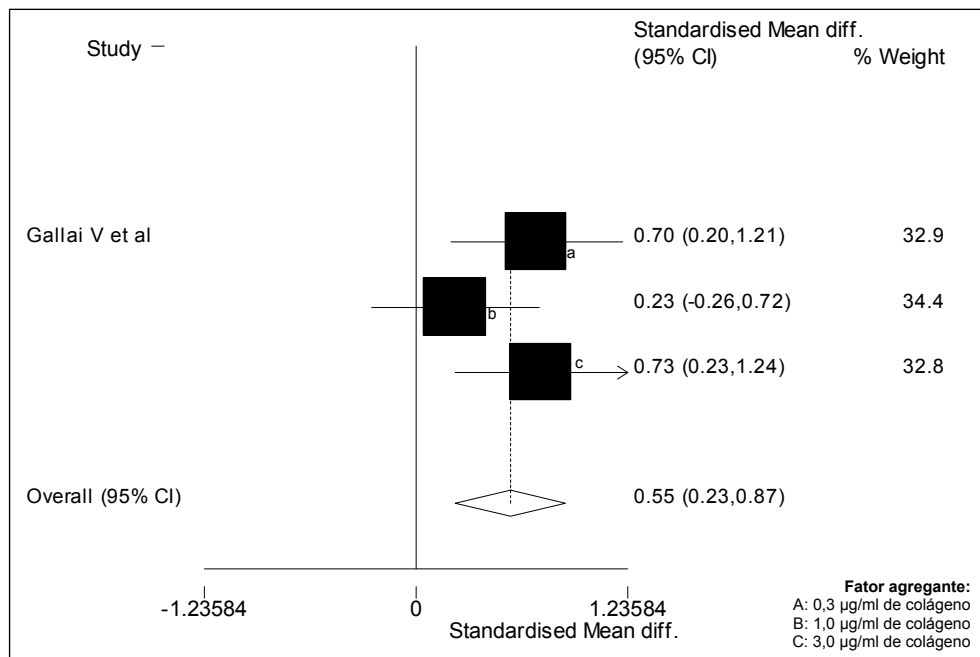


Gráfico 15: forest plot dos estudos de alterações na formação de NO e migrânea sem aura fora da crise.

5.4 COMPARAÇÃO DE VALORES MÉDIOS DE GUANOSINA MONOFOSFATO CÍCLICO (cGMP) NOS CASOS DE MIGRÂNEA COM O GRUPO CONTROLE.

Foram encontrados três estudos (GALLAI et al, 1996; MISHIMA et al, 1997; SHIMOMURA et al, 1999). O de Shimomura e outros (1999) foi excluído por não possuir dados completos para a metanálise (não forneceu médias e desvios padrões).

5.4.1 cGMP e migrânea com aura fora da crise

Dois estudos caso controle (GALLAI et al, 1996; MISHIMA et al, 1997) avaliaram cGMP nas plaquetas fornecendo todos os dados necessários ao cálculo da metanálise, conforme pode ser observado no gráfico 16. Uma elevada heterogeneidade foi observada pelo cálculo do I^2 de Higgins (90,3%). Os valores da medida sumária mostraram valores mais altos da concentração de cGMP estatisticamente significativos de $1,22\text{pmol}/10^9$ plaquetas (IC de 0,20 a 2,23) no grupo de casos de pacientes com migrânea com aura fora da crise em relação ao grupo controle.

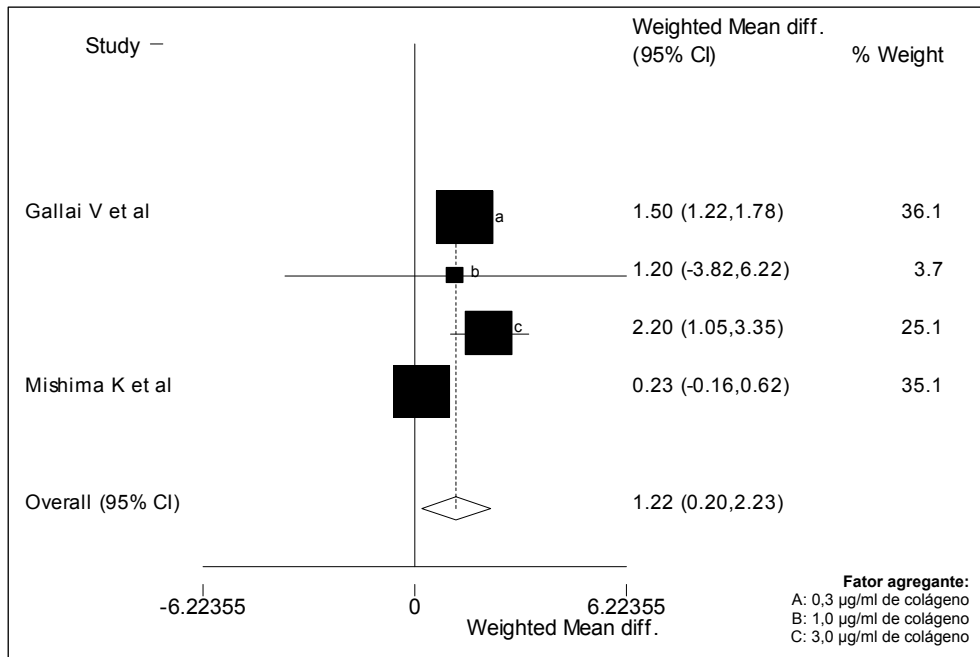


Gráfico 16: forest plot dos estudos de alterações de cGMP e migrânea com aura fora da crise.

5.4.2 cGMP e migrânea sem aura fora da crise

Dois estudos caso controle avaliaram cGMP nas plaquetas fornecendo todos os dados necessários ao cálculo da metanálise, conforme pode ser observado no gráfico 17. Uma elevada heterogeneidade foi observada pelo cálculo do I^2 de Higgins (80,1%). Os valores da medida sumária mostraram valores mais altos da concentração de cGMP não estatisticamente significativos de $0,33\text{pmol}/10^9$ plaquetas (IC de -0,04 a 0,70) para o grupo de casos de pacientes com migrânea sem aura fora da crise em relação ao grupo controle.

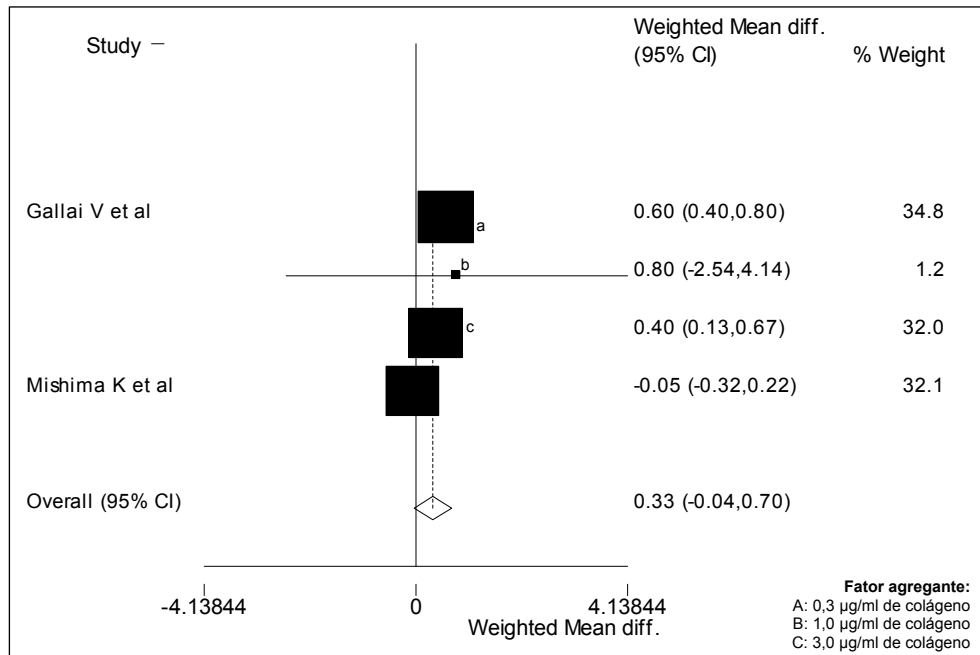


Gráfico 17: forest plot dos estudos de alterações de cGMP e migrânea sem aura fora da crise.

5.5 COMPARAÇÃO DE VALORES MÉDIOS DAS SULFOTRANSFERASES NOS CASOS DE MIGRÂNEA COM O GRUPO CONTROLE

Foram encontrados três estudos que avaliam as sulfotransferases, na sua forma P, a fenolsulfotransferase (PST), e na sua forma M, a monoamino-sulfotransferase (MST), nos pacientes com migrânea (PRADALIER et al, 1987; FERRARI et al, 1989; ALAM et al, 1997). Dois estudos caso controle (FERRARI et al, 1989; ALAM et al, 1997) avaliaram a PST nas plaquetas e os três estudos caso controle acima relacionados avaliaram a MST nas plaquetas fornecendo todos os dados necessários ao cálculo da metanálise para os desfechos descritos abaixo.

5.5.1 PST e migrânea sem aura fora da crise

Os resultados podem ser observados no gráfico 18. Uma elevada heterogeneidade foi observada pelo cálculo do I^2 de Higgins (70,6%). Os valores da medida sumária mostraram valores mais altos da concentração de PST não estatisticamente significativos de 0,36nmol/mg proteína/min (IC de -0,78 a 1,50) para o grupo de casos de pacientes com migrânea sem aura fora da crise em relação ao grupo controle.

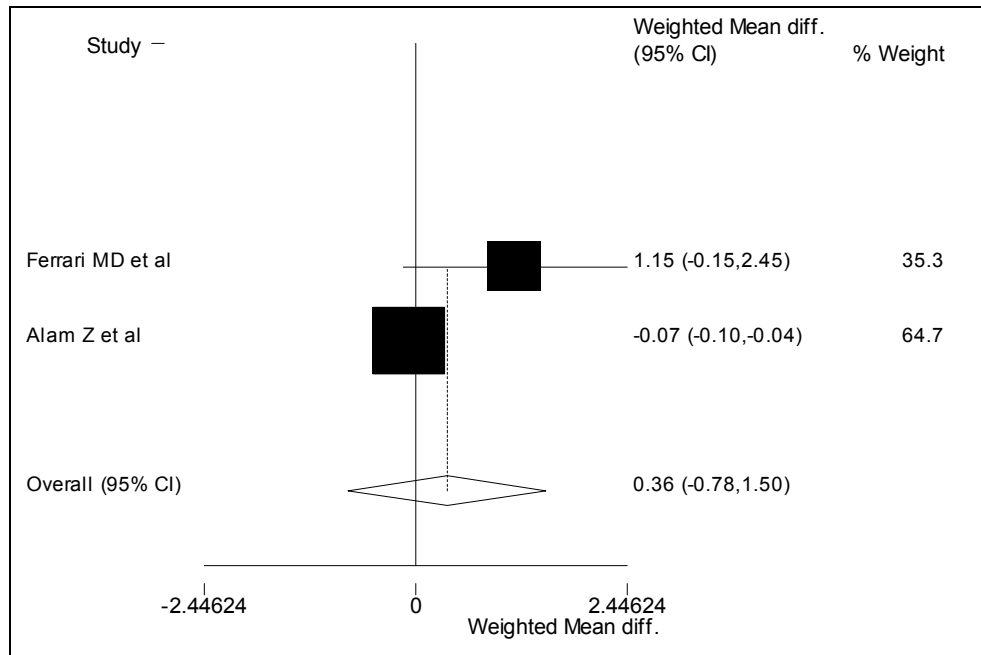


Gráfico 18: *forest plot* dos estudos de alterações de PST e migrânea sem aura fora da crise.

5.5.2 MST e migrânea sem aura durante a crise

Os resultados podem ser observados no gráfico 19. Uma elevada heterogeneidade foi observada pelo cálculo do I^2 de Higgins (82,9%). Os valores da medida sumária mostraram uma elevação da concentração de MST não estatisticamente significativos de 0,24nmol/mg proteína/min (IC de -2,14 a 2,62) para o grupo de casos de pacientes com migrânea sem aura durante a crise em relação ao grupo controle.

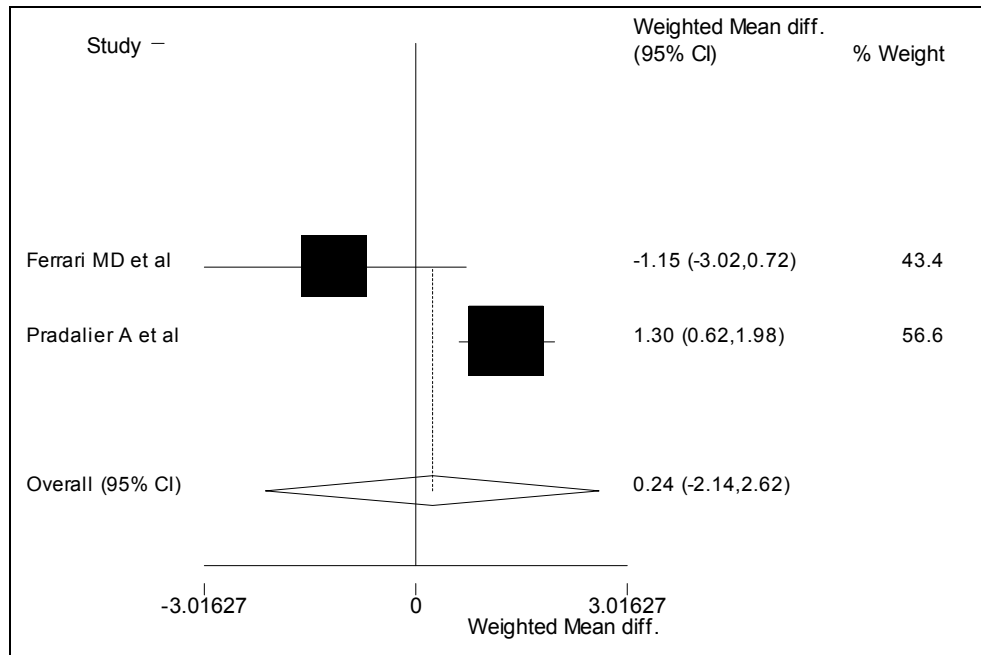


Gráfico 19: forest plot dos estudos de alterações de MST e migrânea sem aura durante a crise.

5.5.3 MST e migrânea com aura fora da crise

Os resultados podem ser observados no gráfico 20. Uma leve heterogeneidade foi observada pelo cálculo do I^2 de Higgins (13,8%). Os valores da medida sumária mostraram valores mais baixos da concentração de MST não estatisticamente significativos -0,24nmol/mg proteína/min (IC de -0,92 a 0,44) para o grupo de casos de pacientes com migrânea com aura fora da a crise em relação ao grupo controle.

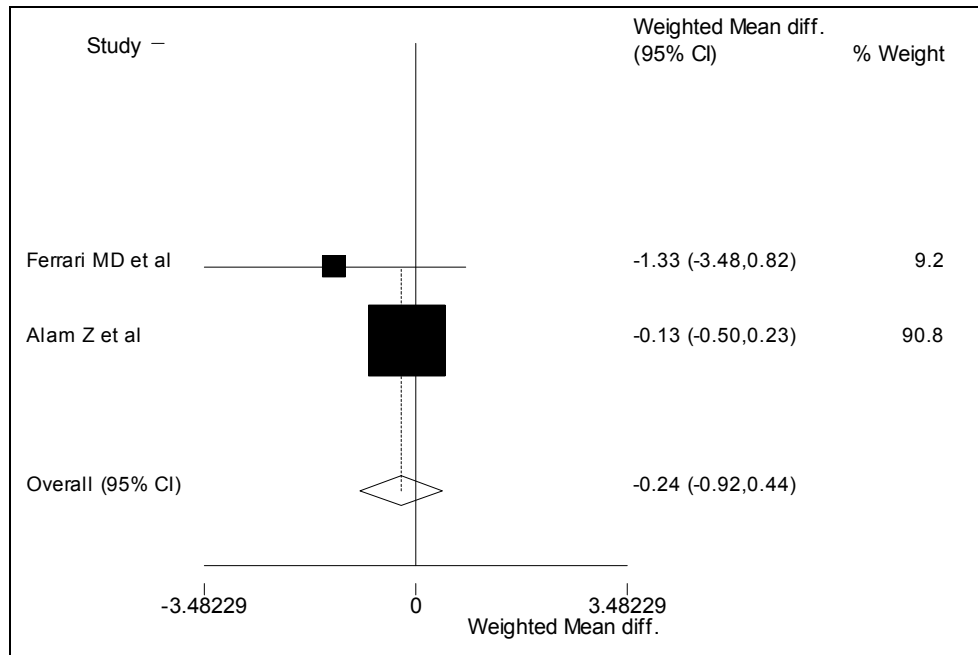


Gráfico 20: forest plot dos estudos de alterações de MST e migrânea com aura fora da crise.

5.5.4 MST e migrânea sem aura fora da crise

Os resultados podem ser observados no gráfico 21. Uma leve heterogeneidade foi observada pelo cálculo do I^2 de Higgins (28,8%). Os valores da medida sumária mostraram valores discretamente mais altos da concentração de MST não estatisticamente significativos de 0,07 nmol/mg proteína/min (IC de -0,26 a 0,39) para o grupo de casos de pacientes com migrânea sem aura fora da crise em relação ao grupo controle.

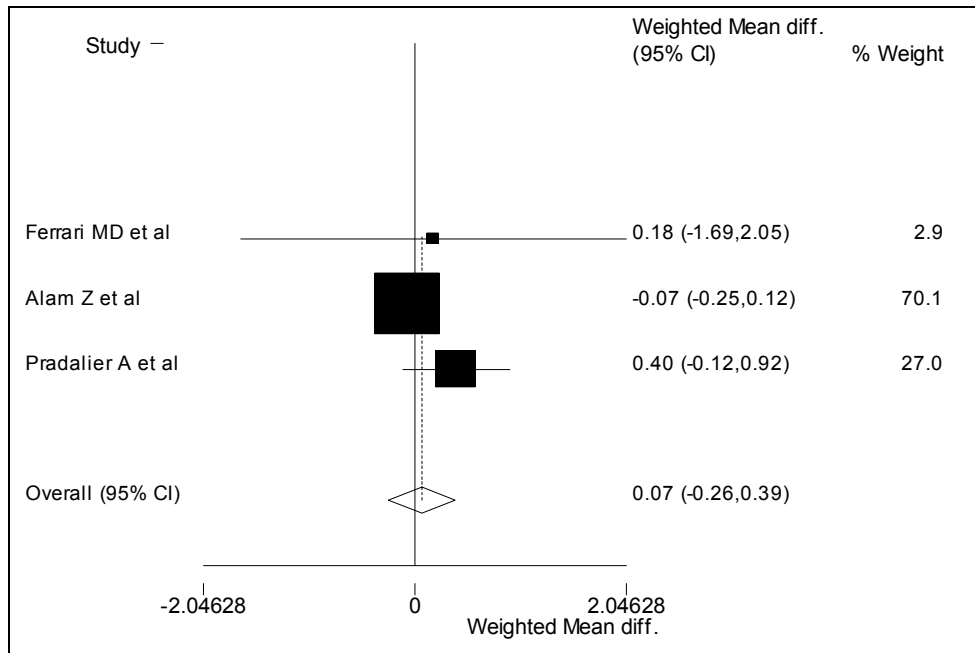


Gráfico 21: forest plot dos estudos de alterações de MST e migrânea sem aura fora da crise.

5.6 COMPARAÇÃO DE VALORES MÉDIOS DA DOPAMINA NOS CASOS DE MIGRÃNEA EM RELAÇÃO AO GRUPO CONTROLE

Foram encontrados dois estudos que avaliam a dopamina nas plaquetas dos pacientes com migrânea sem aura fora da crise (PRADALIER et al, 1987; D'ANDREA et al, 2006) e forneceram os dados necessários ao cálculo da metanálise.

Os resultados podem ser observados no gráfico 22. Uma elevada heterogeneidade foi observada pelo cálculo do I^2 de Higgins (92,9%). Os valores da medida sumária mostraram valores discretamente mais altos da concentração de dopamina não estatisticamente significativos de 0,02ng/10⁸plaquetas (IC de -0,14 a 0,17) para o grupo de casos de pacientes com mfs em relação ao grupo controle.

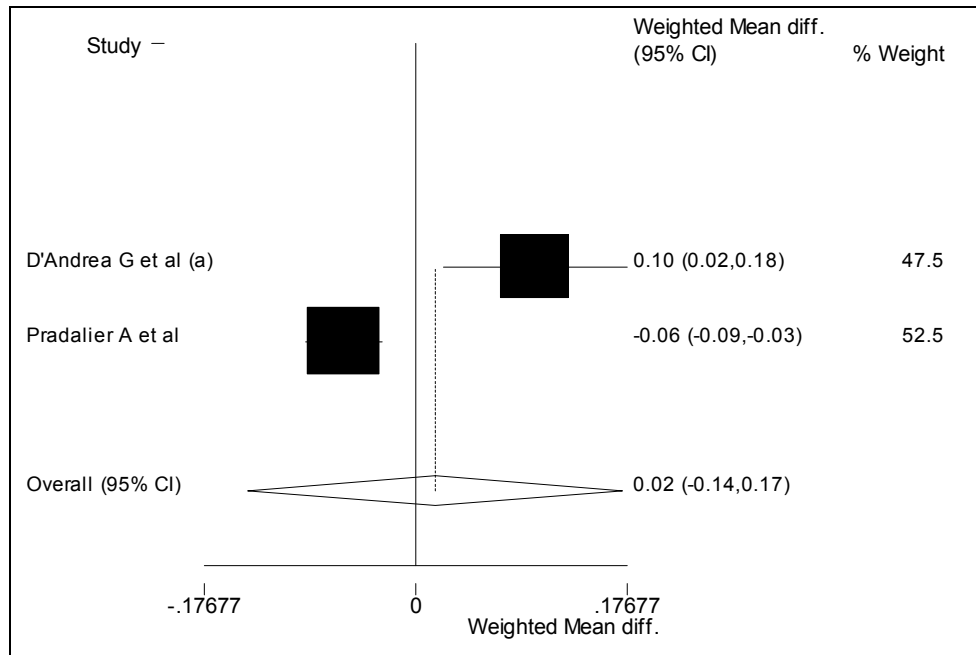


Gráfico 22: forest plot da comparação de valores médios da dopamina nos casos de migrânea sem aura fora da crise.

A tabela 1 apresenta os estudos observacionais caso-controle metanalisados; e a tabela 2 o resultado geral das diferentes variáveis clínicas sobre os desfechos.

Tabela 01: Estudos observacionais caso-controle metanalisados de pacientes adultos portadores de migrânea com alterações da plaqueta.

AUTORES, ANO	AMOSTRA	METODOLOGIA	RESULTADOS
Pradalier A et al, 1987	Nº de pacientes: 27(DOP) / 9 (MST) Sexo: ambos Tipo de migrânea: MSACr e MSAf Diagnóstico: AHC1962 Com grupo-controle	Parâmetro: DOP MST	DOP / MST: não há diferença significativa entre os grupos (pacientes e controles); DOP: não há diferença significativa nos pacientes com MSAf.
D'Andrea G et al, 1989	Nº de pacientes: 28 Sexo: mulheres Tipo de migrânea: MCAf e MSAf Diagnóstico: CCH 1962 Com grupo-controle	Parâmetro: AG 5-HT 5-HIAA Agregante: ND	AG: não há diferença significativa entre os grupos (pacientes e controles); 5-HT: aumentada nos pacientes com mfa e inalterada com MSAf; 5HIAA: diminuído significativamente na MCAf e na MSAf.
Ferrari MD et al, 1989	Nº de pacientes: 31 Sexo: ambos Tipo de migrânea: MSACr, MCAf e MSAf Diagnóstico: ICHD 1988 Com grupo-controle (somente mulheres)	Parâmetro: 5-HT PST MST	5-HT: diminuído nos pacientes com MSACr e aumentado nos pacientes com MSAf; PST: aumentado na mfs; não há interação entre o tipo de migrânea e a crise; MST: significativamente diminuído somente na MSACr; não há diferença significativa nas MCAf e MSAf.
D'Andrea et al, 1994	Nº de pacientes: 103 Sexo: ambos Tipo de migrânea:	Parâmetro: AG Agregante:	Não há diferença significativa entre quaisquer grupos

	MCAf e MSAf Diagnóstico: ICHD 1988 Com grupo-controle	Colágeno (0,5 e 2,0µg/ml) PAF (0,1µM/ml)	
D'Andrea et al, 1995	Nº de pacientes: 103 Sexo: ambos Tipo de migrânea: MCAf e MSAf Diagnóstico: ICHD 1988 Com grupo-controle	Parâmetro: 5-HT 5-HIAA	5-HT / 5HIAA: significativamente aumentados na mfa 5-HT / 5HIAA: não há diferença significativa na MSAf
Gallai V et al, 1996	Nº de pacientes: 60 Sexo: ambos Tipo de migrânea: MCAcr, MSAcr, MCAf e MSAf Diagnóstico: ICHD 1988 Com grupo-controle	Parâmetro: AG NO cGMP Agregante: Colágeno (0,3; 1,0; e 3,0µg/ml)	AG: o pico de agregação induzida pelo colágeno foi significativamente menor na MCAf, e diminuído em menor grau na MSAf em relação ao controle (p<0,01). Redução significativa na agregação induzida pelo colágeno na MCAcr (p<0,02), que foi menos evidente na MSAcr, comparados aos períodos sem crise (p<0,05); NO: aumento leve, mas significativo nos pacientes com MCAf em relação ao controle (p<0,02); leve aumento na MSAf em relação ao controle (p<0,05) mas significativamente menores do que na MCAf; os valores tendem a aumentar, dose colágeno dependente, nos controles e nos pacientes mas significativamente maiores na MCAf do que no controle e na MSAf (p<0,001); aumento significativo basal e colágeno estimulado na MCAcr (p<0,001) e MSAcr (p<0,01); cGMP: aumentado na MCAf (p<0,03), levemente aumentado não estatisticamente significativo na MSAf com relação ao controle; a dose colágeno dependente aumenta na MCAf, e menos na MSAf, ambas significativamente aumentadas em relação ao controle (p<0,01); estimulado ou não pelo colágeno, houve aumento significativo nas MCAcr e MSAcr, sendo muito maior na MCAcr (p<0,02) do que na MSAcr (p<0,04)
Alam Z et al, 1997	Nº de pacientes: 89 Sexo: ambos Tipo de migrânea: MCAcr, MSAcr, MCAf, MSAf Diagnóstico: ICHD 1988 Com grupo-controle	Parâmetro: PST MST	PST: reduzido na MCAf e MSAf em relação ao controle, mas sem diferença significativa entre os tipos de migrânea; MST: não há diferença significativa entre os grupos MCAf, MSAf e controle; PST / MST: não alterados durante a MCAcr e MSAcr em dois pacientes.
Mishima K et al, 1997	Nº de pacientes: 36 Sexo: ambos Tipo de migrânea: MCAf e MSAf Diagnóstico: ICHD1988 Com grupo-controle	Parâmetro: cGMP	cGMP: não há diferença significativa entre os grupos MCAf, MSAf e controle.
Tozzi-Ciancarelli MG et al, 1997	Nº de pacientes: 23 Sexo: ND Tipo de migrânea: MCAf Diagnóstico: ICHD 1988 Com grupo-controle	Parâmetro: AG Agregante: Colágeno (4mg/ml) ADP (4mM)	AG: na MCAf, com ambos agregantes, há diminuição significativa do grau de agregação AG (p<0,001)
Evers S et al, 1999	Nº de pacientes: 14 Sexo: mulheres Tipo de migrânea: MCAcr, MSAcr, MCAf e MSAf	Parâmetro: 5-HT medida fora das crises em três diferentes momentos: A1=3,7 ± 2,2 dias	5-HT: diminuição significativa nas MCAcr e MSAcr, quando comparada ao 4º e 8º dia antes da crise (p<0,03); não há diferença significativa entre os grupos MCAf, MSAf e controle. Nos controles está significativamente aumentado em relação às

	Diagnóstico: ICHD 1988 Com grupo-controle	A2=7,9 ± 4,8 dias A3=12,4 ± 6,6 dias e nas crises.	MCAcr/MSAcr e às MCAf/MSAf, exceto em A2.
Shimomura T et al, 1999	Nº de pacientes: 47 Sexo: ambos Tipo de migrânea: MCAcr e MSAcr Diagnóstico: ICHD1988 Com grupo-controle	Parâmetro: NN cGMP	NN: tanto na mca quanto na MSAcr há aumento com relação ao controle (p<0,001); cGMP: aumento nas MCAcr e MSAcr em relação ao controle (p<0,01).
Jernej B et al, 2002	Nº de pacientes: 55 Sexo: ambos Tipo de migrânea: MCAcr, MSAcr, MCAf e MSAf Diagnóstico: ICHD 1988 Com grupo-controle	Parâmetro: 5-HT	5-HT: não há diferença estatisticamente significativa entre pacientes (MCAcr, MSAcr, MCAf e MSAf) e controles.
Taffi R et al, 2005	Nº de pacientes: 57 Sexo: ambos Tipo de migrânea: MSAf Diagnóstico: ICHD 2004 Com grupo-controle	Parâmetro: PN	PN: significativamente aumentado na MSAf em relação ao controle (p<0,001).
Zeller JA et al, 2005	Nº de pacientes: 72 Sexo: ambos Tipo de migrânea: MCAf e MSAf Diagnóstico: ICHD 2004 Com grupo-controle	Parâmetro: AG Agregante: ND	AG: MCAf aumento moderado mas não significativo em relação ao controle; MSAf marcante aumento em relação ao controle (p<0,001).
D'Andrea G et al, 2006(a)	Nº de pacientes: 50 Sexo: ambos Tipo de migrânea: MCAf e MSAf Diagnóstico: ICHD 2004 Com grupo-controle	Parâmetro: DOP	DOP: em relação ao controle, significativamente aumentada na MCAf (p=0.03) e aumento não significativo na MSAf.
Yilmaz G et al, 2007	Nº de pacientes: 36 Sexo: ambos Tipo de migrânea: MCAcr, MSAcr, MCAf e MSAf Diagnóstico: ICHD1988 Com grupo-controle	Parâmetro: NI NA	NI/NA: aumentados não estatisticamente significativos na MCAf ,e MSAf em relação ao controle (ambos p>0,05); significativamente aumentados na MCAcr e MSAcr em relação ao controle (ambos com p<0,05); MDA e SH: ambos aumentados não estatisticamente significativos na MCAf e MSAf em relação ao controle (ambos p>0,05); MDA significativamente aumentados na MCAcr e MSAcr em relação ao controle (ambos com p<0,05); SH não MDA significativamente aumentados na MCAcr e MSAcr em relação ao controle (ambos com p>0,05).

Legenda:

ND=não definido;

Variáveis clínicas: MCAcr=migrânea com aura na crise; MCAf=migrânea com aura fora da crise; MSAcr=migrânea sem aura na crise; MSAf=migrânea sem aura fora da crise;**Tipos de desfechos:** 5-HIAA=ácido 5-hidroxiindolacético; 5-HT=serotonina; AG=agregação plaquetária; cGMP=guanosina monofosfato cíclico; DOP=dopamina; MST=enzima monoanino-sulfotransferase; NA=nitrato; NI=nitrito; NN=nitrato/nitrito; NO=óxido nítrico; PAF=fator ativador de plaquetas; PN=peroxinitrito; PST=enzima fenolsulfotransferase.

Tabela 2: Resultado das variáveis clínicas sobre os desfechos

Tipo de desfecho	Variável clínica	Medida sumária	IC (95%)	Heterogeneidade I ² de Higgins	Resultado
AG	MCAcr	-17,40Ω *	-19,42 a -15,38	28,0%	Ca < Ct
	MCAf	-8,63Ω *	-15,29 a -1,97	96,4%	Ca < Ct
	MSAf	-4,76Ω	-10,25 a 0,72	94,1%	Ca < Ct
5-HT	MCASAc	-211,04 ng5-HT/10 ⁹ pts	-663,78 a 241,69	98,2%	Ca < Ct
	MCAf	140,36 ng5-HT/10 ⁹ pts	-20,76 a 301,47	65,1%	Ca > Ct
	MSAf	20,83 ng5-HT/10 ⁹ pts	-42,09 a 83,75	Ausente	Ca > Ct
5-HIAA	MCAf	-0,48 ng5-HIAA/10 ⁹ pts	-10,18 a 9,21	91,6%	Ca < Ct
	MSAf	-1,61 ng5-HIAA/10 ⁹ pts	-10,24 a 7,01	93,0%	Ca < Ct
NOD	MCAcr	3,16 udp *	1,92 a 4,40	91,7%	Ca > Ct
	MSAc	1,02 udp *	0,06 a 1,37	58,2%	Ca > Ct
	MCAf	1,32 udp *	0,41 a 2,23	89,3%	Ca > Ct
		^a 2,01 fmol/min/mg de ptn *	1,50 a 2,53	45,2%	Ca > Ct
		^b 0,23 μmol/10 ⁸ pts	-0,44 a 0,90	46,5%	Ca > Ct
	MSAf	1,43 udp	-0,18 a 3,05	97,2%	Ca > Ct
^a 0,55 fmol/min/mg de ptn *	0,23 a 0,87	20,3%	Ca > Ct		
cGMP	MCAf	1,22 pmol/10 ⁹ pts *	0,20 a 2,23	90,3%	Ca > Ct
	MSAf	0,33 pmol/10 ⁹ pts	-0,04 a 0,70	80,1%	Ca > Ct
PST	MSAf	0,36nmol/mg de ptn/min	-0,78 a 1,50	70,6%	Ca > Ct
MST	MSAc	0,24nmol/mg de ptn/min	-2,14 a 2,62	82,9%	Ca > Ct
	MCAf	-0,24nmol/mg de ptn/min	-0,92 a 0,44	13,8%	Ca < Ct
	MSAf	0,07nmol/mg de ptn/min	-0,26 a 0,39	28,8%	Ca > Ct
DOP	MSAf	0,02 ng/10 ⁸ pts	-0,14 a 0,17	92,9%	Ca > Ct

Legenda:

Tipo de Desfecho: AG=agregação plaquetária; 5-HT=serotonina; NOD=óxido nítrico e derivados; cGMP=guanosina monofosfato cíclico; 5-HIAA=ácido 5-hidroindolacético; PST=fenolsulfotransferase; MST=monoamino-sulfotransferase; DOP=dopamina;

Variáveis clínicas: MCAcr=migrânea com aura na crise; MCAf=migrânea com aura fora da crise; MSAc=migrânea sem aura na crise; MSAf=migrânea sem aura fora da crise; MCASAc= migrânea com aura e sem aura em crise;

Pts=plaquetas; udp=unidades de desvio padrão; ptn=proteína; Ca=casos; Ct=controles; < = diminuição; > = aumento; IC=intervalo de confiança; * estatisticamente significativo; a= formação de óxido nítrico; b= nitrito e nitrato

5.7 AVALIAÇÃO DA METANÁLISE

A aplicação do critério MOOSE revelou que os itens referentes à fundamentação, relato dos resultados, discussão e conclusão foram totalmente contemplados.

O item referente à estratégia de busca foi parcialmente contemplado (80%), pois a descrição de contato com autores não foi feita, embora o contato tenha sido realizado. Da mesma forma essa metanálise não utilizou estudos não publicados.

No que se refere ao relato dos métodos, este item foi parcialmente contemplado (85%), uma vez que apesar do cegamento dos autores não houve aplicação de instrumentos para avaliar a qualidade da interpretação dos resultados definidos pelos autores.

6 DISCUSSÃO

6.1 AGREGAÇÃO PLAQUETÁRIA

Na presente metanálise, os resultados dos estudos que avaliaram as alterações da agregação plaquetária na migrânea demonstraram uma redução da agregação plaquetária nas três variáveis clínicas estudadas: migrânea com aura na crise (MCAcr), com aura fora da crise (MCAf) e sem aura na crise (MSAcr). Os resultados de MCAcr e MCAf foram estatisticamente significativos, porém a heterogeneidade esteve presente de forma leve (MCAcr) e elevada (MCAf e MSAcr). Dos cinco estudos que foram metanalisados (D'ANDREA et al, 1989; D'ANDREA et al, 1994; GALLAI et al, 1996; TOZZI-CIANCARELLI et al, 1997; ZELLER et al, 2005), somente o de Gallai e outros (1996) avaliou as alterações da agregação plaquetária nos pacientes com MCAcr, e cuja metanálise justificou-se pelo fato de ter avaliado essas alterações plaquetárias com o fator agregante em três dosagens diferentes de colágeno (0,3µg/ml; 1,0µg/ml; 3,0µg/ml), razão pela qual obteve resultados diferentes e com leve heterogeneidade.

Os resultados dos estudos de pacientes com MCAf e MSAcr apresentaram uma elevada heterogeneidade, atribuída às diferenças clínicas e metodológicas. Quanto ao gênero, Gallai e outros (1996), Zeller e outros (2005) e D'Andrea e outros (1994) avaliaram ambos os gêneros, enquanto D'Andrea e outros (1989) estudou somente mulheres e Tozzi-Ciancarelli e outros (1997) não definiu o gênero. A média da faixa etária variou de 26,4 a 43,9 anos nos controles e de 27 a 45,9 anos nos pacientes, o que sugeriu não ter havido uma grande influência nos resultados. Em relação ao critério de diagnóstico, o estudo de D'Andrea e outros (1989) utilizou o critério de AHC/1962, o de Zeller e outros (2005) da IHCD/2004 e os restantes da IHCD/1988. Quanto à agregação plaquetária, D'Andrea e outros (1989) e Zeller e outros (2005) não definiram se foi espontânea ou se utilizaram algum fator de agregação. D'Andrea e outros (1994) utilizou dois fatores agregantes em duas dosagens diferentes de colágeno (0,5µg/ml e 2,0µg/ml) e de PAF (0,1µM/ml e 1,0µM/ml), enquanto que Tozzi-Ciancarelli e outros (1997) dois fatores agregantes diferentes (ADP 4mM e colágeno 4mg/ml).

6.2 SEROTONINA (5-HT)

Dos nove estudos encontrados, cinco foram metanalisados (D'ANDREA et al, 1989; FERRARI et al, 1989; D'ANDREA et al, 1995; EVERS et al, 1999; JERNEJ et al, 2002;). O de Evers e outros (1999) e o de Jernej e outros (2002) demonstraram uma tendência a diminuição da concentração de 5-HT nas plaquetas durante a crise de migrânea com aura e sem aura (MCASAc), porém muito heterogêneos. Portanto, a medida sumária mesmo estando diminuída, mostrando uma provável tendência, é pouco útil, sendo mais indicado apreciá-los separadamente, apesar que esse resultado confirma dados da literatura (SILBERSTEIN, 1994). Entretanto, foi observado um discreto aumento da serotonina nos períodos fora da crise independente da aura (D'ANDREA et al, 1989; FERRARI et al, 1989; D'ANDREA et al, 1995; JERNEJ et al, 2002).

Quanto ao ácido 5-hidroxiindolacético (5-HIAA) plaquetário, principal metabólito da 5-HT, os dois trabalhos metanalisados (D'ANDREA et al de 1989; D'ANDREA et al, 1995), apesar de não estatisticamente significativos e com elevada heterogeneidade, curiosamente mostraram uma tendência a redução desse metabólito. No entanto, tal achado sugere um comprometimento do *turnover* da serotonina na migrânea conforme relatado por prévios autores (PRADALIER et al, 1982; LAUNAY et al, 1982; MALMGREN et al, 1980).

Cabe salientar que esta metanálise demonstrou que, apesar do valor da medida sumária ter sido maior nos pacientes com migrânea com aura fora da crise (MCAf), a heterogeneidade foi elevada. Enquanto que naqueles com migrânea sem aura fora da crise (MSAf) o valor da medida sumária foi menor que na metanálise dos pacientes com MCAf, mas não houve heterogeneidade, reforçando a tendência de uma maior concentração de serotonina nos pacientes portadores de migrânea tanto com aura ou sem aura fora dos seus períodos de crises.

Identificou-se diferenças clínicas e metodológicas nos trabalhos metanalisados destacando-se aquelas referentes à seleção dos pacientes e controles. Os estudos divergem em relação à dietas controladas ou à restrição de qualquer medicação. D'Andrea e outros (1989) e Evers e outros (1999) investigaram somente mulheres, os outros estudos ambos os sexos. A menor média etária do grupo controle foi o de Ferrari e outros (1989) (22,8 anos) e a maior no de Evers e outros (1999) (37,3

anos); no grupo com aura, a menor média foi o de D'Andrea e outros (1995) (27 anos), sem aura o de D'Andrea e outros (1989) (32,6 anos) e maior, o de Jernej e outros (2002), tanto com aura (43,2 anos) quanto sem aura (42,5 anos). Quanto ao diagnóstico do tipo de migrânea todos utilizaram os critérios da ICHD, 1988, exceto o de D'Andrea e outros (1989) que utilizou os de ACH de 1962. A metodologia para medir a 5-HT foi fluorescência no de Evers e outros (1999) e Ferrari e outros (1989) e os outros HPLC. Os períodos de coleta do sangue fora da crise também variaram entre os trabalhos, assim como também durante a crise em relação há quanto tempo está em crise.

Por apresentarem resultados muito diferentes, a análise separadamente de cada estudo seria mais conveniente.

6.3 ÓXIDO NÍTRICO E DERIVADOS (NOD)

Tem sido demonstrado que o óxido nítrico (NO) inibe a agregação plaquetária (GALLAI et al, 1996) e que agregados plaquetários produzem NO, sugerindo uma relação entre migrânea, agregação plaquetária e NO.

Os resultados da presente metanálise confirmam tais achados, traduzido pelo aumento estatisticamente significativo da concentração NOD plaquetário nas variáveis clínicas: migrânea com aura fora da crise, migrânea sem aura na crise e migrânea sem aura fora da crise, apesar da elevada heterogeneidade. A única exceção foi no caso da migrânea sem aura fora da crise, cujo resultado não foi significativo. A partir daí, diante das diferenças metodológicas, aplicou-se a análise de sensibilidade para esta variável clínica o que reduziu a heterogeneidade para leve e levou a um resultado estatisticamente significativo do seu aumento.

Os quatro estudos metanalisados (GALLAI et al, 1996; SHIMOMURA et al, 1999; TAFFI et al, 2005; YILMAZ et al, 2007) foram realizados em ambos os gêneros e com média etária semelhante, tanto nos pacientes (29,0 a 38,2) quanto nos controles (30,1 a 35,7), e diagnosticados conforme a ICHD/1988. Foram identificadas diferenças metodológicas quanto à obtenção dos resultados da intervenção analisada. O estudo de Gallai et al (1996) analisa a formação de NO pela plaqueta sob três concentrações diferentes de colágeno (0,3µg/ml; 1,0 µg/ml; 3,0 µg/ml). Já Shimomura e outros (1999) avalia o total de concentração de nitrato e

nitrito (NN), os principais metabólitos do NO, utilizando nitrato redutase e seu co-fator. Yilmaz e outros (2007) analisa separadamente as concentrações de nitrito (NI) e de nitrato (NA). Enquanto o de Taffi e outros (2005), apesar de avaliar os pacientes com migrânea sem aura fora da crise, foi o único que pesquisou os níveis de peróxido nítrico na plaqueta fornecendo seus resultados em números de fluorescência, em fmol/min/mg.

6.4 GUANOSINA MONOFOSFATO CÍCLICO (cGMP)

Foram metanalisados dois estudos (GALLAI et al, 1996; MISHIMA et al, 1997), que apesar de mostrarem resultados indicadores do aumento da concentração de cGMP em ambas variáveis clínicas avaliadas, migrânea com aura fora das crises (MCAf) e migrânea sem aura fora das crises (MSAf), o primeiro inclusive estatisticamente significativo, apresentaram elevada heterogeneidade. Os estudos foram realizados em ambos os gêneros e diagnosticados conforme a ICHD/1988. A média etária foi semelhante nos controles (35,7 a 36 anos), enquanto que nos pacientes do estudo de Mishima e outros (1997) foi um pouco mais abrangente (25,5 a 41,9) da que no de Gallai e outros (1996) (36,4 a 38,2). Foram identificadas diferenças metodológicas quanto à obtenção dos resultados da intervenção analisada, uma vez que o de Gallai e outros (1996) analisa a formação de cGMP pela plaqueta sob três concentrações diferentes de colágeno (0,3µg/ml; 1,0 µg/ml; 3,0 µg/ml) enquanto que o de Mishima e outros (1997) não descreve se a agregação foi espontânea ou induzida.

O aumento cGMP citoplasmático tem sido associado a inibição da agregação plaquetária pelo o NO (GALLAI et al, 1996), que é confirmado pelos resultados desta metanálise.

6.5 SULFOTRANSFERASES (FENOLSULFOTRANSFERASE – PST e MONOAMINO-SULFOTRANSFERASE – MST)

Foram metanalisados dois estudos caso controle (FERRARI et al, 1989; ALAM et al, 1997) para PST na migrânea sem aura fora da crise que mostraram um discreto aumento. Para avaliação da MST, foram metanalisados três estudos

(PRADALIER et al, 1987; FERRARI et al, 1989; ALAM et al, 1997) na migrânea sem aura durante a crise e fora da crise, que mostraram discreto aumento, enquanto que na migrânea com aura fora da crise, discreta diminuição. Todas as quatro metanálises revelaram resultados muito próximos ao zero, ou seja, discretas alterações e todas sem significância estatística. Porém, nota-se uma pequena tendência tanto da PST quanto da MST de estarem aumentadas nos pacientes com migrânea sem aura.

Foram identificadas diferenças clínicas e metodológicas quanto à obtenção dos resultados da intervenção analisada, que apesar de todos os estudos terem sido feitos em ambos os gêneros, o de Pradalier e outros (1987) não descreve com exatidão a média das idades nem do grupo controle nem dos pacientes como também é o único que utilizou como diagnóstico a AHC/1962, enquanto os outros utilizaram a ICHD/1988. Quanto a metodologia para mensuração do PST e MST somente o de Alam e outros (1997) descreveu com exatidão, enquanto o de Ferrari e outros (1989) e Pradalier e outros (1987) não a citaram.

As sulfotransferases são inibidas por flavonóides ou substratos presentes em certos alimentos que são conhecidamente possíveis desencadeadores de migrânea. Os estudos metanalisados mediram PST e MST sem considerar a possível sensibilidade dos pacientes e controles a dieta que pode influenciar nos resultados, o que poderia justificar esses resultados discrepantes.

6.6 DOPAMINA

Somente dois estudos foram metanalisados (PRADALIER et al, 1987; D'ANDREA et al, 2006) e estes demonstraram um discreto aumento da concentração de dopamina nos pacientes com migrânea sem aura fora da crise não estatisticamente significativo e elevada heterogeneidades, que não permite levar a uma suposição mais clara.

Destacam-se diferenças metodológicas quanto a determinação de dopamina pois Pradalier e outros (1987) utiliza o método radioenzimático de Da Prada e Zurcher, e D'Andrea e outros (2006) utilizou Cromatografia Líquida de Alta Performance (HPLC). Este fato pode ter contribuído para explicar a elevada heterogeneidade, além dos critérios de diagnóstico adotados também diferirem.

6.7 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Em resumo, essa metanálise demonstra a carência de estudos observacionais caso-controle que abordem o tema migrânea e função plaquetária com metodologia mais cuidadosa.

Os vieses encontrados, que incluíram desde a seleção dos grupos controles e de pacientes até a ausência de relato quanto à dieta e a utilização de diferentes protocolos metodológicos, certamente contribuíram para a elevada heterogeneidade identificada nessa metanálise.

Outro fator identificado é os poucos relatos quanto ao horário da coleta do sangue no pacientes, e principalmente quanto tempo após o início da crise foi realizado esse procedimento, como também no período intercrise. Poucos foram os estudos que descreveram tal metodologia, como também a frequência e a intensidade das crises que podem ser um fator de confusão.

Na metodologia dos parâmetros avaliados, como no caso da ativação das plaquetas, os trabalhos divergiram de forma bastante importante não somente na utilização ou não desses fatores, como também nas suas concentrações.

A aparente ausência de uniformidade na alteração da função secretora das plaquetas pode estar associada à grande diversidade de substâncias químicas envolvidas, bem como a individualidade dos pacientes com migrânea nos casos da sensibilidade às dietas e estresse.

É importante também destacar que o conjunto de dados que foi avaliado contribuiu para um melhor esclarecimento da relação das plaquetas com a migrânea, e que deve ser considerado na abordagem clínica.

7 CONCLUSÕES

Os resultados encontrados supõem que há o envolvimento da função de agregação e da secreção plaquetária na migrânea:

- Quanto à agregação plaquetária, os resultados demonstraram uma tendência estatisticamente significativa na diminuição dessa agregação nos pacientes com migrânea com aura tanto na crise quanto nos seus intervalos, apesar da elevada heterogeneidade. Na migrânea sem aura na crise esta redução não teve significância estatística;
- A guanosina monofosfato cíclico está aumentada na migrânea fora da crise de forma significativa nos pacientes com aura e não significativa nos sem aura;
- A fenolsulfotransferase e monoamino-sulfotransferase apresentaram discretas tendência a estarem aumentadas de forma não significativa nas migrâneas sem aura independente se na crise ou fora da crise.
- A dopamina apresenta discreta tendência a um aumento não significativo na migrânea sem aura fora da crise;
- A serotonina variou independentemente da aura e está aumentada fora da crise e discretamente reduzida durante a crise. O ácido 5-hidroxiindolacético esteve discretamente reduzido fora da crise sugerindo comprometimento do metabolismo da serotonina na migrânea;
- O óxido nítrico e derivados (nitratos e nitritos, além do peróxido nítrico) estão aumentados de forma significativa nos pacientes com migrânea independente das variáveis, o que enfatiza a participação do estresse oxidativo na fisiopatogenia da migrânea.

REFERÊNCIAS

- AKERMAN, S; GOADSBY, P.J. **Dopamine and Migraine: Biology and Chemical Implications**. Cephalalgia, v27, 2007. p.1308-14.
- ALAM, Z; COOMBES, N; WARING, R.H; WILLIAMS, A.C; STEVENTON, G.B. **Platelet sulphotranferase activity, plasma sulphate levels and sulphation capacity in patients with migraine and tension headache**. Cephalalgia, v17, 1997. p.761-4.
- ALDERSON, P; GREEN, S; HIGGINS, J. P. T. Cochrane Reviews' Handbook 4.2.2 [updated sept 2006]. In: **Review Manager (RevMan) [Computer program]. Version 4.2.6**. Oxford, England: The Cochrane Collaboration 2006.
- BAREA, L.M; TANNHAUSER, M; ROTTA, N.T. **An epidemiological study of headache among children and adolescents of southern Brazil**. Cephalalgia, v16, 1996. p.545-549.
- BIGAL, M.E; BORDINI, C.A; SPECIALI, J.G. **Etiology and distribution of headaches in two brazilian primary care units**. Headache, v40, nº3, mar. 2000. p.241-7.
- BIGAL, M.E; LIPTON, R.B; STEWART, W.F. **The epidemiology and impact of migraine**. Current Neurology and Neuroscience Reports, v4, nº2, mar. 2004. p.98-104.
- CASTRO, H. C; FERREIRA, B. L. A.; NAGASHIMA, T; SCHUELER, A; RUEFF, C; CAMISASCA, D; MOREIRA, G; SCOVINO, G; BORGES, L; LEAL, M; FILGUEIRA, M; PASCHOAL, P; BERNARDO, V; BOURGUINHON, S; RODRIGUES C. R; SANTOS, D. O. **Plaquetas: ainda um alvo terapêutico**. Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial, v. 42, n. 5, out. 2006. p.321-332.
- CANANZI, A; D'ANDREA, G; PERINI, F; ZAMBERLAN, F; WELCH, K.M. **Platelet and plasma levels of glutamate and glutamine in migraine with and without aura**. Cephalalgia, v15, nº2, 1995. p.132-135.
- CARAMONA, M.M; COTRIM, M.D; RIBEIRO, C.F; MACEDO, T. **Monoamine oxidase acitivity in blood platelets of migraine patients**. Journal of Neural Transmission Supplementu, v32, 1990. p.161-164.
- CICIARELLI, M.C. **Neurobiologia da migrânea**. Migrêneas cefaléias, v8, nº4, 2005. p.107-113.
- CLASSIFICATION AND DIAGNOSTIC CRITERIA FOR HEADACHE DISORDERS, CRANIAL NEURALGIAS AND FACIAL PAIN. **Headache Classification Committee of the International Headache Society**. Cephalalgia, v8, suppl7, 1988. p.1-96.
- CRASSARD, I; CONARD, J; BOUSSER, M.G. **Migraine and haemostasis**. Cephalalgia, v21, 2001. p.630-636.

D'ANDREA, G; GRANELLA, F; LEONE, M; PERINI, F; FARRUGGIO, A; BUSSONE, G. **Abnormal platelet trace amine profiles in migraine with and without aura.** Cephalalgia, v26, 2006, p.968-972.

D'ANDREA, G; GRANELLA, F; PERINI, F; FARRUGGIO, A; LEONE, M; BUSSONE, G. **Platelet levels of dopamine are increased in migraine and cluster headache.** Headache, v46, 2006. p.585-591.

D'ANDREA, G; HASSELMARK, L; CANANZI, A.R; ALECCI, M; PERINI, F; ZAMBERLAN, F; WELCH, K.M. **Metabolism and menstrual cycle rhythmicity of serotonin in primary headaches.** Headache, v35, n°4, 1995. p.216-221.

D'ANDREA, G; HASSELMARK, L; ALECCI, M; CANANZI, A; PERINI, F; WELCH, K.M. **Platelet secretion from dense and α -granules in vitro in migraine with or without aura.** Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry, v57, n°5, 1994. p.557-561.

D'ANDREA, G; WELCH, K.M; RIDDLE, J, M; GRUNFELD, S; RAJIV, J. **Platelet Serotonin Metabolism and Ultrastructure in Migraine.** Archives of Neurology, v46, nov 1989. p.1187-89.

DEEKS, J. J; ALTMAN, D. G; BRADBURN, M. J. **Statistical methods for examining heterogeneity and combining results from several studies in meta-analysis.** In: Egger, M; Smith, G. D; Altman, D. G. **Systematic Reviews in Health Care**, 2^aed., London: BMJ Books, 2001. pp. 285-312.

DERSIMONIAN, R; LAIRD, N. **Meta-analysis in clinical trials.** Controlled Clinical Trials, n°7, 1986. p.177-188.

EGGERS, A.E. **A chronic dysfunctional stress response can cause stroke by stimulating platelet activation, migraine, and hypertension.** Medical Hypotheses, v65, n°3, 2005. p.542-5.

ETMINAN, M; TAKKOUCHE, B; ISORNA, F.C; SAMII, A. **Risk of ischaemic stroke in people with migraine: systematic review and meta-analysis of observational studies.** British Medical Journal, v330, n°7482, jan. 2005. p.63.

EVERS, S; HEUEL, T; FRESE, A; AKOVA-ÖZTÜRK, E; HUSSTEDT, I-W. **The impact of different antimigraine compounds on platelet and erythrocyte aggregation.** Cephalalgia, 2006.

EVERS, S; QUIBELDEY, F; GROTEMEYER, K-H; SUHR, B; HUSSTEDT, I-W. **Dynamic changes of cognitive habituation and serotonin metabolism during the migraine interval.** Cephalalgia, v19, 1999.

FERRARI, M.D; ODINK, J; FROLICH, M; TAPPARELLI, C; PORTIELJE, J.E. **Release of platelet Met-enkephalin, but not serotonin, in migraine. A platelet response unique to migraine patients?** Journal of the Neurological Sciences, v93, n°1, 1989. p.51-60.

FERRARI, M.D; ODINK, J; TAPPARELLI, C; VAN KEMPEN, G.M.J; PENNING, E.J.M; BRUYN, G.W. **Serotonin metabolism in migraine.** Neurology, n°39, sept. 1989. p.1239-42.

FRIGERIO, R; SANTORO, P; FERRARESE, C; AGOSTONI, E. **Migrainous cerebral infarction: case reports.** Neurological Sciences, v25, suppl3, oct. 2004. p.300-1.

GALLAI, V; FLORIDI, A; MASSOTTA, G; CODINI, M; TOGNOLONI, M; VULCANO, M.R; SARTORI, M; RUSSO, S; ALBERTI, A; MICHELE, F; SARCHIELLI, P. **L-arginine/nitric oxide pathway activation in platelets of migraine patients with and without aura.** Acta Neurologica Scandinavica, v94, 1996. p.151-160.

GOVITRAPONG, P; LIMTHAVON, C; SRIKIATKHACHORN, A; **5-HT₂ Serotonin Receptor on Blood Platelet of Migraine Patients.** Headache, v32, 1992. p.480-484.

GUIEU, R; DEVAUX, C; HENRY, H; BECHIS, G; POUGET, J; MALLET, D; SAMPIERI, F; JUIN, M; GOLLA, R; ROCHAT, H. **Adenosine and migraine.** Canadian Journal of Neurological Sciences, v25, n°1, 1998. p.55-58.

HANINGTON, E; JONES, R.J; AMESS, J.A; WACHOWICZ, B. **Migraine, a platelet disorder.** Lancet, v2, n°8249. oct. 1981. p.720-3.

HARTWIG, J.H. Platelet structure. In: Michelson, A. D. **Platelets.** California: Academic Press, 2002.

HEDMAN, C; WINTHER, K; KNUDSEN, J.B. **Platelet function in classic migraine during attack-free periods.** Acta Neurologica Scandinavica, nv78, 1988. p.271-277.

HIGGINS, J. P; THOMPSON S.G. **Quantifying heterogeneity in a meta-analysis.** Stat Med, v.21, n°11, jun 2002. p.1539-58.

JERNEJ, B; VLADIC, A; CICIN-SAIN, L; HRANILOVIC, D; BANOVIC, M; BALIJA, M; BILIC, E; SUCIC,Z; VUKADIN, S; GRGIEEVIAE, D. **Platelet Serotonin Measures in Migraine.** Headache, v42, 2002. p.588-595.

JOSEPH, R; WELCH, H.M; D'ANDREA, G; LEVINE, S.R. **ATP hyposecretion from platelet dense bodies – evidence for the purinergic hypothesis and a marker of migraine.** Headache, v26, n°8, 1986. p.403-410.

JUHASZ, G; ZSOMBOK, T; LASZIK, A; JAKUS, R; FALUDI, G; SOTONYI, P; BAGDY, G. **Despite the general correlation of the serotonin transporter gene regulatory region polymorphism (5-HTTLPR) and platelet serotonin concentration, lower platelet serotonin concentration in migraine patients is independent of the 5-HTTLPR variants.** Neuroscience Letters, v350, 2003. p.56-60.

KOVACS, K; HERMAN, F; FILEP, J; JELENCSIK, I; MAGYAR, K; CSANDA, E. **Platelet aggregation of migraineurs during and between attacks.** Cephalalgia, v10, n°4, 1990a. p.161-165.

- KOVACS, K; JELENCSIK, I; CSANDA, E; MAGYAR, K. **Changes in monoamine-oxidase activity in female migraine patients.** Headache, v30, n°8, 1990b. p.488-490.
- KOWA, H; TAKESHIMA, T; NAKASHIMA K. **Migraine update.** Nippon Rinsho, V63, n°10, oct 2005. p.1733-41.
- KOWA, H; SHIMOMURA, T; TAKAHASHI, K. **Platelet Gamma-Aminobutyric Acid Levels in Migraine and Tension-Type Headache.** Headache, v32, 1992. p.229-232.
- LAMPL, C; MARECEK, S. **Migraine and stroke – why do we talk about it?** European Journal of Neurology, v13, 2006. p.215–219.
- LAUNAY, J.M; PRADALIER, A; DREUX, C; DRY, J. **Platelet serotonin uptake and migraine.** Cephalgia, v2, 1982. P.57-59.
- LAUNAY, J.M; SOLIMAN, H; PRADALIER, A; DRY, J; DREUX, C. **Platelet phenolsulfotransferase activities: a migraine marker?** Therapie, v43, n°4, 1988. p.273-277.
- LIN, J.N. **Overview of migraine.** Journal of Neuroscience Nursing, V33, n°1, feb 2001. p.6-13.
- LIPTON, R.B; SILBERSTEIN, M.D; STEWART, W.F. **An update on the epidemiology of migraine.** Headache, v34, 1994. p.319-328.
- LIPTON, R.B; STEWART, W.F. **Prevalence and impact of migraine.** Neurologic clinics, v15, 1997. p.1-13.
- LITTLEWOOD, J; GLOVER, V; SANDLER, M; PETTY, R; PEATFIELD, R; ROSE, F.C. **Platelet phenolsulphotransferase deficiency in dietary migraine.** Lancet, v1, n°8279, may 1982. p.983-6.
- MALMGREN, I; OLSON, P; TRONLING, G; UNGE, G. **The 5-hydroxytryptamine take up mechanism in normal platelets from migraine and platelets from migraine and asthmatics patients.** Thrombosis Research, v18, 1980. p.733-742.
- MATTHEW, N. Chronic tension-type headache: diagnosis, clinical characteristics, and health impact. In: Olesen, J; Schoenen, J. **Tension-type headache: classification, mechanisms and treatment.** New York: Raven Press, 1993. p.15-25.
- MARAZZITI, D; BONUCCELLI, U; LUTI, A; TONI, C; PEDRI, S; PALEGO, L; PAVESI, N; LUCETTI, C; MURATORIO, A; CASSANO, G.B. **Platelet 3H-imipramine binding and sulphotranpherase activity in primary headache.** Cephalgia, v14, n°3, 1994. p.210-214.
- MARTINEZ, E.Z. **Metanálise de ensaios clínicos controlados aleatorizados: aspectos quantitativos.** Medicina (Ribeirão Preto), v.40, n°2, 2007. p.223-235.

MEZEI, Z; KIS, B; GECSE, A; TAJTI, J; BODA, B; TELEGDY, G; VECSEI, L. **Platelet arachidonate cascade of migraneurs in the interictal phase.** Platelets, v11, n°4, 2000. p.222-225.

MISHIMA, K; TAKESHIMA, T; SHIMOMURA, T; OKADA, H; KITANO, A; TAKAHASHI, K; NAKASHIMA, K. **Platelet Ionized Magnesium, Cyclic AMP, and Cyclic GMP Levels in Migraine and Tension-Type Headache.** Headache, v37, 1997. p.561–564.

MOSCHIANO, F; D'AMICO, D; CINSARIN, E; BURSON, G. **Coagulation abnormalities in migraine and ischaemic cerebrovascular disease: a link between migraine and ischemic stroke?** Neurological Sciences, v25, suppl13, oct. 2004. p.126-8.

NAKANO, T; SHIMONURA, T; TAKAHASHI, K; IKAWA, S. **Platelet substance P and 5-hydroxytryptamine in migraine and tension-type headache.** Headache, v33, n°10, 1993. p.528-532.

OLESEN, J; THONSEN, L.L; IVERSEN, H.K. **Nitric oxide is a key molecule in migraine and other vascular headaches.** Trends in Pharmacological Sciences, v15, 1994. p.149-153.

ORTIZ, F; RAFFAELLI, E; e colaboradores. **Cefaléias Primárias: Aspectos Clínicos e Terapêuticos.** 2ª ed. São Paulo: Editora Zeppelini, 2002.

PAHIM, L. S; MENEZES, A. M. B; LIMA, R. **Prevalência e fatores associados à enxaqueca na população adulta de Pelotas, RS.** Revista Saúde Pública, v40, n°4, 2006. p.692-8.

PRADALIER, A; LAUNAY J. M; SOLIMAN, M; DREUX, C; GUITTARD, M; HANNA, K.M; DRY, J. **Libération plaquettaire de dopamine lors de la crise de migraine commune.** La Presse Médicale, v16, n°27, juil 1987. p11-18.

PRADALIER, A; LAUNAY, J. M; CAUET, N; DREUX, C; DRY, J. **Facteurs plasmatiques de Libération au tours de la migraine commune.** La Presse Médicale, v19, n°11, mar 1990. p501-505.

PRADALIER, A; LAUNAY J. M. **5-Hydroxytryptamine uptake by platelets from migranous patients.** Lancet, v22, 1982. p.862.

RASMUSSEN, B.K. Epidemiology of headache in Europe. In: Olesen J. **Headache classification and epidemiology.** New York: Raven Press, 1994. p.231-237.

RASMUSSEN, B.K. **Epidemiology of headache.** Cephalalgia, v5, 1995. p.45-68.

SARCHIELLI, P; ALBERTI, A; COPPOLA, F; BALDI, A; GALLAI, B; FLORIDI, A; FLORIDI, A; CAPOCCHI, G; GALLAI, V. **Platelet-activating factor (PAF) in internal jugular venous blood of migraine without aura patients assessed during migraine attacks.** Cephalalgia, v24, 2004. p.623–630.

SARCHIELLI, P; GALLAI, V. **Platelets in migraine.** Journal Headache Pain, v2, 2001. pS61-S66.

SHIMONURA, T; KOWA, H; NAKANO, T; KITANO, A; MARUKAWA, H; URAKAMI, K; TAKAHASHI, K. **Platelet superoxide dismutase in migraine and tension-type headache.** Cephalalgia, v14, n°3, 1994. p.215-218.

SHIMONURA, T; MURAKAMI, F; KOTANI, K; IKAWA, S; KONO, S. **Platelet nitric oxide metabolites in migraine.** Cephalalgia, v19, n°4, 1999. p.218-222.

SHUKLA, R.; BARTHWAL, M.K; SRIVASTAVA, N; NAG, D; SETH, P.K; SRIMAL, R.C; DIKSHIT, M. **Blood nitrite levels in patients with migraine during headache-free period.** Headache, v41, 2001. p.475-481.

SHUKLA, R.; BARTHWAL, M.K; SRIVASTAVA, N; SHARMA, P; RAGHAVAN, S.A.V; NAG, D; SRIMAL, R.C; SETH, P.K; DIKSHIT, M. **Neutrophil-free radical generation and enzymatic antioxidants in migraine patients.** Cephalalgia, v24, 2004. p.37-43.

SILBERSTEIN, S.D. **Migraine.** Lancet, v363, 2004. p.381-91.

SILBERSTEIN, S.D. **Serotonin (5-HT) and Migraine.** Headache, v34, n°7, 1994. p408-17.

SILBERSTEIN, S.D; LIPTON, R.B. **Headache epidemiology: emphasis on migraine.** Neurologic clinics, v14, 1996. p.421-434.

STATA CORP. **Stata Statistical Software/SE, Release 7.0.** College Station (TX): Stata Corporation, 2002.

STERNE, J.A; GAVAGHAN, D; EGGER, M. **Publication and related bias in meta-analysis: power of statistical tests and prevalence in the literature.** Journal of Clinical Epidemiology, v53, n°11, 2000. p.1119-29.

STROUP, D.F; BERLIN, J.A; MORTON, S.C; OLKIN, I; WILLIAMSON, G.D; RENNIE, D; MOHER, D; BECKER, B.J; SIPE, T.A; THACKER, S.B; **Meta-analysis of observational studies in epidemiology: a proposal for reporting. Meta-analysis Of Observational Studies in Epidemiology (MOOSE) group.** The Journal of the American Medical Association, v283, n°15, 2000. p.2008-12.

TAFFI, R; VIGNINI, A; LANCIOTTI, C; LUCONI, R; NANETTI, L; MAZZANTI, L; PROVINCIALI, L; SILVESTRINI, M; BARTOLINI, M. **Platelet membrane fluidity and peroxynitrite levels in migraine patients during headache-free periods.** Cephalalgia, 2004.

THE INTERNATIONAL CLASSIFICATION OF HEADACHE DISORDERS. **Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society.** Cephalalgia, v24, suppl01, 2004. p.37-43.

THE MIGRAINE Disability and Optimizing Care (MIDAS). A poster presentation. New York: Zeneca Pharmaceuticals, 1997.

TAFFI, R; VIGNINI, A; LANCIOTTI, C; LUCONI, R; NANETTI, L; MAZZANTI, L; PROVINCIALI, L; SILVESTRINI, V; BARTOLINI, M. **Platelet membrane fluidity and peroxynitrite levels in migraine patients during headache-free periods.** Cephalalgia, v25, 2004. p.353–358.

TOZZI-CIANCARELLI, M.G; DE MATTEIS, G ; DI MASSIMO, C ; CIANCARELLI, I ; CAROLEI, A. **Oxidative stress and platelet responsiveness in migraine.** Cephalalgia, v17, 1997. p.580-4.

YILMAZ, G; SÜRER, H ; İNAN, L.E ; COŞKUN, Ö; YÜCEL, D. **Increased Nitrosative and oxidative stress in platelets of migraine patients.** Tohuko Journal of Experimental Medicine, v211, 2007. p.23-30.

ZELLER, J.A; FRAHM, K; BARON, R; STINGELE, R; DEUSCHL, G. **Platelet-leukocyte interaction and platelet activation in migraine: a link to ischemic stroke?** Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry, v75, n°7, jul. 2004. p.984-7.

ZELLER, J.A; LINDNER, V; FRAHM, K; BARON, R; DEUSCHL, G; **Platelet activation and platelet-leucocyte interaction in patients with migraine. Subtype differences and influence of triptans.** Cephalalgia, v25, n°7, jul. 2005. p.536-541.

ANEXO A

Tabela 03 – Proposta de Lista de Verificação para Autores, Editores e Revisores de Metanálises de Estudos Observacionais	
Reporting of background should include	<ol style="list-style-type: none"> 1. Problem definition 2. Hypothesis statement 3. Description of study outcome(s) 4. Type of exposure or intervention used 5. Type of study designs used 6. Study population
Reporting of search strategy should include	<ol style="list-style-type: none"> 1. Qualifications of searchers (eg, librarians and investigators) 2. Search strategy, including time period included in the synthesis and keywords 3. Effort to include all available studies, including contact with authors 4. Databases and registries searched 5. Search software used, name and version, including special features used 6. Use of hand searching (eg, reference lists of obtained articles) 7. List of citations located and those excluded, including justification 8. Method of addressing articles published in languages other than English 9. Method of handling abstracts and unpublished studies 10. Description of any contact with authors
Reporting of methods should include	<ol style="list-style-type: none"> 1. Description of relevance or appropriateness of studies assembled for assessing the hypothesis to be tested 2. Rationale for the selection and coding of data (eg, sound clinical principles or convenience) 3. Documentation of how data were classified and coded (eg, multiple raters, blinding, and interrater reliability) 4. Assessment of confounding (eg, comparability of cases and controls in studies where appropriate) 5. Assessment of study quality, including blinding of quality assessors; stratification or regression on possible predictors of study results 6. Assessment of heterogeneity 7. Description of statistical methods (eg, complete description of fixed or random effects models, justification of whether the chosen models account for predictors of study results, dose-response models, or cumulative meta-analysis) in sufficient detail to be replicated 8. Provision of appropriate tables and graphics
Reporting of results should include	<ol style="list-style-type: none"> 1. Graphic summarizing individual study estimates and overall estimate 2. Table giving descriptive information for each study included 3. Results of sensitivity testing (eg, subgroup analysis) 4. Indication of statistical uncertainty of findings
Reporting of discussion should include	<ol style="list-style-type: none"> 1. Quantitative assessment of bias (eg, publication bias) 2. Justification for exclusion (eg, exclusion of non-English-language citations) 3. Assessment of quality of included studie
Reporting of conclusions should include	<ol style="list-style-type: none"> 1. Consideration of alternative explanations for observed results 2. Generalization of the conclusions (ie, appropriate for the data presented and within the domain of the literature review) 3. Guidelines for future research 4. Disclosure of funding source

Livros Grátis

(<http://www.livrosgratis.com.br>)

Milhares de Livros para Download:

[Baixar livros de Administração](#)

[Baixar livros de Agronomia](#)

[Baixar livros de Arquitetura](#)

[Baixar livros de Artes](#)

[Baixar livros de Astronomia](#)

[Baixar livros de Biologia Geral](#)

[Baixar livros de Ciência da Computação](#)

[Baixar livros de Ciência da Informação](#)

[Baixar livros de Ciência Política](#)

[Baixar livros de Ciências da Saúde](#)

[Baixar livros de Comunicação](#)

[Baixar livros do Conselho Nacional de Educação - CNE](#)

[Baixar livros de Defesa civil](#)

[Baixar livros de Direito](#)

[Baixar livros de Direitos humanos](#)

[Baixar livros de Economia](#)

[Baixar livros de Economia Doméstica](#)

[Baixar livros de Educação](#)

[Baixar livros de Educação - Trânsito](#)

[Baixar livros de Educação Física](#)

[Baixar livros de Engenharia Aeroespacial](#)

[Baixar livros de Farmácia](#)

[Baixar livros de Filosofia](#)

[Baixar livros de Física](#)

[Baixar livros de Geociências](#)

[Baixar livros de Geografia](#)

[Baixar livros de História](#)

[Baixar livros de Línguas](#)

[Baixar livros de Literatura](#)
[Baixar livros de Literatura de Cordel](#)
[Baixar livros de Literatura Infantil](#)
[Baixar livros de Matemática](#)
[Baixar livros de Medicina](#)
[Baixar livros de Medicina Veterinária](#)
[Baixar livros de Meio Ambiente](#)
[Baixar livros de Meteorologia](#)
[Baixar Monografias e TCC](#)
[Baixar livros Multidisciplinar](#)
[Baixar livros de Música](#)
[Baixar livros de Psicologia](#)
[Baixar livros de Química](#)
[Baixar livros de Saúde Coletiva](#)
[Baixar livros de Serviço Social](#)
[Baixar livros de Sociologia](#)
[Baixar livros de Teologia](#)
[Baixar livros de Trabalho](#)
[Baixar livros de Turismo](#)