

**Thaís Rodrigues Villa**

**Atenção visual em crianças com migrânea: um estudo comparativo  
controlado**

Tese apresentada à  
Universidade Federal de São  
Paulo - Escola Paulista de  
Medicina, para obtenção do  
título de Doutor em Ciências.

São Paulo  
2011

**Tháís Rodrigues Villa**

**Atenção visual em crianças com migrânea: um estudo comparativo controlado.**

Tese apresentada à  
Universidade Federal de São  
Paulo - Escola Paulista de  
Medicina, para obtenção do  
título de Doutor em Ciências.

Orientador: Prof. Dr. Alberto Alain Gabbai

Co-orientador: Prof. Dr. Deusvenir de Souza Carvalho

São Paulo

2011

Villa, Thaís Rodrigues

Atenção visual em crianças com migrânea: um estudo comparativo controlado. Thaís Rodrigues Villa. São Paulo, 2011.

Tese (Doutorado) – Universidade Federal de São Paulo. Escola Paulista de Medicina. Programa de Pós-Graduação em Neurologia e Neurociências.

Título em inglês: Visual attention in children with migraine: a controlled comparative study.

1. Migrânea 2. Crianças 3. Atenção visual 4. Dopamina  
5. Noradrenalina.

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO PAULO**  
**ESCOLA PAULISTA DE MEDICINA**  
**DEPARTAMENTO DE NEUROLOGIA E NEUROCIRURGIA**

Chefe do Departamento: Prof. Dr. Mirto Nelson Prandini

Coordenador do Curso de Pós-graduação: Prof(a). Dr(a). Maria da Graça Naffah  
Mazzacoratti

**Thaís Rodrigues Villa**

**Atenção visual em crianças com migrânea: um estudo comparativo controlado.**

Presidente da banca:

Prof. Dr. Alberto Alain Gabbai

Banca Examinadora:

Prof. Dr. Luiz Celso Pereira Vilanova

Prof. Dr. Sandro Blasi Esposito

Profa. Dra. Liselote Menke Barea

Prof. Dr. Pedro Sampaio Rocha Filho

## **Agradecimentos**

Agradeço a todas as crianças e seus familiares participantes voluntariamente desse estudo. Sem elas não haveria a pesquisa. Por elas e para elas dedico o nosso trabalho.

Às colegas, psicólogas Andréa Regina Correa Moutran e Luciana Aparecida Sobirai Diaz, co-autoras desse estudo, muito obrigada pelas suas dedicações e efetivas participações em todos os momentos dessa pesquisa.

Ao meu orientador e meu co-orientador Professores Alberto Alain Gabbai e Deusvenir de Souza Carvalho, por suas contribuições essenciais em todo o processo desse estudo.

Ao meu marido, Caio, companheiro incansável em todos os meus projetos de vida, todo o meu recíproco amor e companheirismo.

A todos os meus familiares, principalmente minha mãe, Rose, pela fé inabalável em minha capacidade, desde os primeiros anos de vida, todo o meu amor e gratidão.

## Sumário

Agradecimentos.....	V
Listas.....	VII
Resumo.....	VIII
1 INTRODUÇÃO.....	1
1.1 Objetivo.....	2
2 REVISÃO DA LITERATURA.....	3
3 MÉTODOS.....	12
4 RESULTADOS.....	18
5 DISCUSSÃO.....	27
6 CONCLUSÕES.....	29
7 ANEXOS.....	30
8 REFERÊNCIAS.....	40
9 Abstract	

## Lista de figuras

Figura 1 - Gráfico da porcentagem de crianças com migrânea com e sem aura.....	18
Figura 2 - Gráfico das crianças do grupo migrânea por faixa etária.....	19
Figura 3 - Distribuição do grupo migrânea por gênero.....	19
Figura 4 - Distribuição do grupo migrânea por escolaridade.....	20
Figura 5 - Frequência de dias de cefaléia/mês no grupo migrânea.....	20
Figura 6 - Gráfico das crianças grupo controle por gênero.....	21
Figura 7- Gráfico do grupo controle por faixa etária.....	21
Figura 8- Gráfico de distribuição das crianças do grupo controle por escolaridade.....	22
Figura 9 - Erros por omissão no Teste de Cancelamento de Letras do grupo migrânea e grupo controle.....	24
Figuras 10, 11, 12, 13,14 e 15 – Tempo de resolução dos testes Trail A, Trail B e Cancelamento em segundos e tempo de reação em milissegundos nas tarefas 1, 2 e 3 do TAVIS3 no grupo migrânea e no grupo controle.....	24
Figuras 16, 17,18 e 19 – Número de erros por omissão nas tarefas 1, 2 e 3 do TAVIS e na soma das três tarefas (TAVIS total) do grupo migrânea e grupo controle.....	25
Figuras 20, 21, 22 e 23 – Número de erros por ação nas tarefas 1, 2 e 3 do TAVIS e na soma das três tarefas (TAVIS total) do grupo migrânea e grupo controle.....	26

## Lista de tabelas

Tabela 1- Resultados do grupo migrânea nos testes atencionais comparado ao grupo controle.....	23
--	----



## Resumo

**Objetivo:** Avaliar a atenção visual de crianças com migrânea e comparar aos controles. **Métodos:** Foram avaliadas 30 crianças com migrânea com (n=5) e sem aura (n=25), pelos critérios da “International Headache Society (ICHD-II, 2004)”, 15 delas do sexo feminino, faixa etária entre 8 e 12 anos e 11 meses (média=10,8 anos, SD=1,5), média de 5,8 dias de cefaleia/mês (SD=3,2), confirmadas em diário de cefaléia, e 30 controles sem cefaléia, 14 do sexo feminino, idade média de 9,9 anos (SD=1,3). Testes de atenção visual utilizados: “Trail Making Test” A/B (avaliado tempo de execução em segundos); Teste de Cancelamento de Letras (avaliados tempo de execução em segundos e o número de erros) e o teste computadorizado TAVIS-3 (Teste de Atenção Visual – 3ª edição), avaliando tempo de reação (TR), erros por omissão (EO) e por ação (EA) através de subtestes de atenção seletiva (tarefa 1), alternada (tarefa 2) e sustentada (tarefa 3). No momento da avaliação, as crianças com migrânea estavam sem cefaléia há pelo menos dois dias. Critérios de exclusão: alterações do exame neurológico, doenças sistêmicas, epilepsia, trauma craniano, distúrbios psiquiátricos, distúrbios de sono, distúrbios de aprendizado, uso de medicações, incluindo profiláticas para migrânea, drogas ou álcool, e Quociente de Inteligência (QI) total < 80, avaliado pela Escala Wechsler de Inteligência 3ª edição (WISC-III). Análise estatística: testes t de Student e Mann-Whitney e Nível de Confiança de 95% ( $p \leq 0,05$ ). **Resultados:** Crianças com migrânea apresentaram desempenho inferior aos controles nos testes: “Trail Making Test” A ( $p=0,03$ ) e B ( $p=0,001$ ) e mais erros por ação (EA) nas tarefas 1 ( $p=0,032$ ), 2 ( $p=0,015$ ) e na soma de erros por ação das três tarefas (EA TOTAL) do TAVIS-3, apresentando dificuldades nas três modalidades atencionais avaliadas, mas, principalmente, em atenção seletiva e alternada. **Discussão:** A atenção é uma função neurológica complexa envolvendo estruturas anatômicas como tronco cerebral, córtex, sistema límbico e neurotransmissores, como a dopamina e noradrenalina. Os resultados desse estudo permitem supor que aspectos neuroquímicos envolvidos tanto na fisiopatologia da migrânea, como nos mecanismos atencionais, predisponham essas crianças a déficits de atenção visual. **Conclusão:** crianças com migrânea apresentaram pior desempenho nos testes de atenção visual quando comparadas com crianças sem cefaleia.

## 1 INTRODUÇÃO

A cefaleia é uma queixa com prevalência variando de 40 a 82% em crianças e adolescentes (Gherpelli et al., 1998).

A cefaleia do tipo tensional é a mais frequente na população em geral, sendo que em centros especializados a migrânea é a mais prevalente (Lima et al., 2005).

A prevalência da migrânea em crianças vai aumentando com a idade, variando de 3 a 10%, sendo maior em meninos até a adolescência, quando passa a ser maior em meninas (Akyol et al., 2007).

Estudos que avaliaram as funções cognitivas em pacientes com migrânea são escassos e produziram resultados inconclusivos (Le Pira et al., 2000).

Na faixa pediátrica esses estudos são ainda mais raros, se utilizaram de amplas baterias neuropsicológicas (Riva et al., 2006) não focaram função cognitiva específica, e também apresentaram achados discordantes.

**1.1 OBJETIVO**

Comparar a atenção visual de crianças com migrânea com controles sem cefaleia.

## 2 REVISÃO DE LITERATURA

A migrânea é uma desordem neurológica episódica envolvendo cefaleia associada a fenômenos corticais, na ausência de anormalidades estruturais (Aurora et al., 2007). É o distúrbio neurológico mais prevalente na população, afetando 15 a 20% dos indivíduos adultos (Gardner, 2006).

Acomete cerca de 10 % das crianças, com pequeno predomínio em meninos e 19% dos adolescentes, principalmente no sexo feminino (Akyol et al., 2007).

Gera impacto negativo na qualidade de vida do paciente, aumentando o absenteísmo no trabalho e escola (Pakalnis et al., 2005).

A “International Headache Society (IHS)” na Classificação das Cefaleias de 1988, e revisada em 2004, determina os critérios diagnósticos para o diagnóstico da migrânea sem aura (Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society, 2004).

- $\geq 5$  ataques durando 4-72 hrs
- $\geq 2$  dos 4 seguintes
  - Unilateral
  - Pulsátil
  - Intensidade moderada ou severa
  - Evita atividade física de rotina
- $\geq 1$  dos seguintes
  - Náusea e/ou vômito
  - Fotofobia e Fonofobia
- Não há evidência de cefaléia sintomática

Em crianças esses critérios foram revisados quanto á duração da crise, de 1 a 72 horas (Gherpelli et al., 1998) , e Winner (Winner et al., 2007) demonstrou um aumento da sensibilidade e especificidade dos critérios diagnósticos na infância se incluídos localização bilateral da dor e intensidade leve a moderada.

Apesar da fisiopatogenia da migrânea ainda não ser totalmente conhecida, estudos apontam alguns pilares fisiopatológicos como a hiperexcitabilidade neuronal, a ativação do sistema trigêmeino-vascular, a inflamação neurogênica e o papel dos neurotransmissores (Coppola et al., 2007; Hargreaves, 2007; Hamel, 2007; Akerman et al., 2007; Peroutka, 2003).

Desde que Aristides Azevedo Pacheco Leão demonstrou a depressão alastrante cortical gerada a partir do córtex occipital (Leão AAP, 1944) até os atuais estudos genéticos da migrânea hemiplérgica familiar observando mutações em genes codificadores de canais iônicos (Gardner, 2006), a questão da hiperexcitabilidade ou hiperresponsividade neuronal na migrânea é um dos pontos importantes na fisiopatogenia dessa desordem (Aurora et al., 2007; Welch et al., 1990).

Estudos demonstraram que o migranoso é mais sensível a alguns estímulos como a luminosidade, sons e odores, pois apresenta um córtex hiperexcitável, sendo que em alguns pacientes essa situação gera sintomas neurológicos na crise e no período intercrise, reconhecidos como aura migranosa (Welch et al., 1990).

São apontadas múltiplas razões para a hiperexcitabilidade neuronal na migrânea. Inicialmente, após os estudos genéticos sobre a migrânea hemiplérgica, a hipótese da canalopatia era a mais aventada (Ducros A, et al., 2002). Atualmente já se define também a importância do glutamato e do ácido gama aminobutírico (GABA), (Peres et al., 2007; D'Andrea et al., 1989) bem como o próprio papel das monoaminas como a serotonina, a noradrenalina e a dopamina na regulação da excitabilidade neuronal (Supornsilpchai et al., 2005; Akerman et al., 2007).

Pacientes com migrânea apresentam altos níveis de glutamato no líquido comparados com controles (Peres et al., 2007). Estudos em pacientes com migrânea hemiplérgica, cujas mutações não foram encontradas nos genes codificadores de canais iônicos já documentados, apresentaram mutação no gene EAAT1, que pode diminuir a recaptação do glutamato, e está presente também em casos de epilepsia e ataxias episódicas (Jen et al., 2005).

Outros estudos também suportam hipóteses como desordens no metabolismo mitocondrial (Welch et al., 1989) e deficiência de magnésio sistêmica e encefálica, (Ramadan et al., 1989) mecanismos envolvidos na sustentação e propagação da depressão alastrante cortical (Van Harreveld, 1984)

Estudos neurofisiológicos com eletroencefalograma e potenciais evocados têm demonstrado anormalidades em pacientes migranosos no período intercrise, quando comparados a controles (Coppola et al., 2007).

A estimulação magnética transcraniana no córtex visual produz mais rapidamente e com maior intensidade e duração fosfenos no campo visual de indivíduos com migrânea (Young et al., 2004).

Esse estado crônico de hiperexcitabilidade neuronal na migrânea parece gerar uma demanda energética aumentada, demonstrada em exames de imagem funcionais, o que pode acarretar déficits cognitivos aguda e cronicamente nesses indivíduos (Magis et al., 2007).

### **O sistema trigêmeino-vascular na migrânea**

O sistema trigêmeino-vascular compõe-se da inervação por ramos trigeminais de vasos sanguíneos meníngeos, com fibras simpáticas, parassimpáticas e sensoriais (Hargreaves, 2007). A depressão alastrante cortical parece ter um papel importante na deflagração desse processo, causando subsequente ativação dos ramos trigeminais e a sensitização central (Bolay et al., 2002).

### **O papel dos neurotransmissores**

#### **A serotonina na migrânea**

A serotonina ou 5-Hidroxitriptamina (5HT) é um neurotransmissor produzido a partir do aminoácido triptofano, sintetizado periféricamente nas células enterocromafins intestinais e captado pelas plaquetas sanguíneas, e centralmente nos núcleos da rafe do tronco cerebral, com projeções para todo o encéfalo. Participa da regulação de múltiplas funções fisiológicas como o apetite e sono, o humor e manejo do estresse, modulação da dor, e no processamento cortical das informações (Jacobs et al., 1992; Hornung, 2003). Também é um importante agente vasoconstritor tanto central como periféricamente, e em níveis adequados modula a excitabilidade cortical,

evitando a liberação de citocinas inflamatórias nas fibras trigeminais, a inflamação neurogênica e a consequente sensibilização central (Hamel, 2007). É o neurotransmissor mais estudado na fisiopatologia da migrânea e, desde o estudo de Sicuteri, (Sicuteri et al., 1961) que determinou níveis elevados de seu metabólito 5-hidroxiindolacético na urina de pacientes após a crise migranosa, tem sido progressivamente demonstrada a importância desse neurotransmissor na migrânea, tanto na crise como no período intercrise.

Pacientes com migrânea parecem apresentar baixos níveis de serotonina, tanto central como periféricamente, e isso se deve provavelmente a uma menor síntese do neurotransmissor, ou menor liberação na fenda sináptica, ou por problemas na manutenção de níveis adequados desse neurotransmissor, pelo déficit na recaptação e consequente maior degradação enzimática (Drummond, 2006).

Estudos genéticos confirmam tais hipóteses, já que identificaram polimorfismos no gene SLC6A4 no cromossomo 17q12, que codificam o transportador de serotonina, em pacientes com migrânea (Todt et al., 2006). Tais polimorfismos estão associados a uma menor recaptação de serotonina na fenda sináptica, maior degradação enzimática e baixos níveis cronicamente desse neurotransmissor (Yilmaz, et al., 2001).

Baixos níveis de serotonina predisõem os indivíduos migranosos a uma mudança na modulação da dor, facilitação da hiperexcitabilidade neuronal, ativação trigeminal e inflamação neurogênica, o que resulta sensibilização central, deflagrando a crise migranosa e aumentando a susceptibilidade a novas crises (Hamel, 2007).

### **A noradrenalina na migraena.**

A migrânea parece se comportar como uma desordem crônica do sistema simpático, com baixos níveis de noradrenalina tanto central quanto periféricamente (Peroutka, 2004).

Estudos demonstram que em migranosos, no intercrise, os níveis de noradrenalina plasmática em repouso são 50% menores que em controles saudáveis. Em mudanças ortostáticas, como levantar-se, controles apresentaram aumento de, em

média, 50% dos níveis de noradrenalina basais, para manutenção da nova postura. Em pacientes com migrânea esse aumento é menor e ocorre de maneira lenta, o que gera os sintomas vaso-vagais tão comumente referidos por esses pacientes na prática clínica (Gotoh et al, 1984).

Baixos níveis de noradrenalina cronicamente resultam em profiliação e sensibilização dos receptores adrenérgicos nessa população. Sendo assim, migranosos apresentam resposta exacerbada a agonistas alfa-adrenérgicos, que ao serem administrados, provocaram episódios de taquicardia e picos pressóricos muito mais importantes que os observados em indivíduos controles (Bocconi et al., 1989).

Baixos níveis de noradrenalina predis põem pacientes com migrânea a tonturas, queixas de turvação visual e síncope, e também a episódios de taquicardia e picos pressóricos devidos à sensibilização secundária dos receptores (Havanka-Kanniainen et al., 1986). Facilita a ativação trigeminal, a liberação de citocinas inflamatórias e a inflamação neurogênica (Peroutka, 2004). Prejudica o processamento cortical de informações, já que a noradrenalina exerce papel fundamental em funções cognitivas, entre elas a atenção (Robbins, 1984).

## **A dopamina na migrânea**

A dopamina é um importante neurotransmissor derivado do aminoácido tirosina, produzida em regiões denominadas sistemas dopaminérgicos nigroestriatal, mesolímbica, mesocortical e tuberoinfundibular, com importante papel no sistema motor e controle dos movimentos, processos psíquicos, cognição, principalmente nas chamadas funções executivas, dentre elas a atenção, e no controle da secreção de prolactina e hormônio do crescimento na glândula pituitária (Akerman et al., 2007). A dopamina está envolvida na modulação da transmissão no sistema trigêmeo-vascular, e baixos níveis desse neurotransmissor facilitam a inflamação neurogênica. Também participa da fase prodrômica e ictal da crise migranosa causando sintomas como náusea, vômito, hipotensão, sonolência e mudanças de humor (Akerman, et al., 2007; Fanciullacci et al., 2000). Estudos genéticos demonstraram polimorfismos em certos alelos do receptor 2 da dopamina (DRD2), principalmente na migrânea com aura (Rebaudengo et al., 2003). Os baixos níveis de



dopamina na migrânea resultam em proliferação e sensibilização dos receptores, o que torna esses pacientes hiperresponsivos a agonistas dopaminérgicos, sendo as drogas antagonistas boas opções de tratamento da crise migranosa (Silberstein et al., 2003). Tal hiperrresponsividade também poderia ser causada pelos próprios polimorfismos no DRD2 verificados em alguns pacientes (Rebaudengo et al., 2003).

A disfunção dopaminérgica encontrada em pacientes com migrânea facilita a crise, predispõe a sintomas como náuseas e vômitos na crise e no intercrise (Fanciullacci et al., 2000), e possivelmente a déficits cognitivos, entre eles, o déficit de atenção.

### **A cognição na migrânea**

Apesar da alta prevalência da migrânea na população, estudos voltados para a avaliação de possíveis déficits cognitivos nesses indivíduos são escassos e enquanto alguns deles demonstraram prejuízos neuropsicológicos em pacientes com migrânea (Farmer et al., 2000), outros falharam em detectar tais anormalidades (Jelicic et al., 2000; Gaist et al., 2005; Pearson et al., 2006).

Resultados discordantes provavelmente se devam a diferenças entre as populações de pacientes avaliados, metodologia de avaliação neuropsicológica utilizada e dificuldades na seleção dos testes aplicados (Lezak et al., 2004).

Estudos positivos quanto aos déficits cognitivos nessa população apontam predominantemente para prejuízos da memória visual e verbal, e das funções executivas (Le Pira et al., 2004). Migranosos com aura apresentaram pior desempenho que os sem aura, com déficits de expressão verbal, como anomia e prosopagnosia, bem como dificuldades em memória visual, processamento visuoespacial e atenção sustentada (Martins et al., 1999; Mulder et al., 1999).

Calandre et al. (2002), combinando técnicas de neuroimagem à avaliação neuropsicológica clínica, demonstrou déficits de memória, atenção e processamento da informação em migranosos com e sem aura. Adicionalmente, encontrou anormalidades de perfusão cerebral, predominando hipoperfusão cortical, em 43% desses pacientes, sendo que nesses indivíduos déficits de memória visual e verbal foram ainda mais proeminentes.

Outro estudo utilizando neuroimagem observou que pacientes com migrânea apresentaram maior número de lesões de substância branca que controles, e na avaliação neuropsicológica demonstraram prejuízos em memória verbal de curto prazo, aprendizado verbal, e memória visual imediata, bem como reduzida fluência verbal e dificuldades com pensamentos abstratos (Pavese et al., 1996).

Em crianças, existem poucos estudos sobre o tema. D Andrea et al. (1989), ao comparar 20 crianças com migrânea a controles, encontrou déficits de memória visual e verbal nos migranosos. Haverkamp et al. (2002), utilizando uma bateria neuropsicológica denominada “Kaufman-Assessment Battery for Children”, não encontrou diferenças entre o desempenho de crianças migranosas e seus irmãos sem cefaleia e Riva et al. (2006), observou menor tempo de reação das crianças com migrânea com e sem aura, porém sem compará-las a um grupo controle. Em estudo envolvendo adultos e crianças de uma família com diagnóstico de migrânea hemiplégica, foram encontrados déficits nas funções executivas, entre elas a atenção (Karnet et al., 2010). Parisi et al., (2009) utilizando a Escala Wescheler de Inteligência (WISC), investigou crianças com cefaléia tipo tensional e migranosos sem aura, encontrando diferença significativa entre os grupos com cefaléia e grupo controle sadio nas medidas de quociente de inteligência (QI) total e verbal. E Moutran et al., (2011), em um estudo controlado também utilizando a escala WISC, observou um pior desempenho nas funções atencionais, velocidade de processamento e memória de curto e longo prazo em crianças migranosas.

Em comum, todos os estudos citados utilizaram amplas baterias neuropsicológicas ou selecionaram vários testes cognitivos para diferentes funções corticais, não enfocando qualquer habilidade cognitiva específica.

## **A Atenção visual**

A atenção pode ser definida como a capacidade de responder a estímulos significativos em detrimento de outros (Lima, 2005). Sendo assim, a atenção está relacionada ao processamento preferencial de algumas informações sensoriais, aumentando a sensibilidade perceptual para discriminação de alvos, e reduzindo a interferência de distratores (Lima, 2005).

A atenção é uma função neurológica dependente de um conjunto de estruturas anatômicas como tronco cerebral, córtex e sistema límbico junto a uma combinação de neurotransmissores, como a noradrenalina, a dopamina e a acetilcolina.

### **Modalidades de atenção**

**Orientação da atenção:** capacidade de dirigir a atenção para um local ou estímulo em particular.

**Atenção seletiva:** habilidade em atender um estímulo relevante, ignorando os demais estímulos distratores, ou seja, não importantes para o processamento da informação.

**Atenção alternada:** capacidade de alternar o foco atencional, ou seja, desengajar o foco de um estímulo e engajar em outro.

**Atenção dividida:** o foco atencional é dividido para execução de duas tarefas ao mesmo tempo, sendo geralmente uma das informações mediada pelo processamento automático, e a outra pelo processamento controlado, por meio de esforço cognitivo.

**Atenção sustentada:** habilidade em manter o foco de atenção em um estímulo pelo tempo necessário para o processamento da informação (Duchesne et al., 1997; Coull, 1997).

### **Neuroanatomia da atenção**

É proposto um modelo ântero-posterior, dividindo o sistema atencional em um componente anterior, formado por conexões do sistema límbico e áreas frontais e pré-frontais, e um componente posterior, constituído pelas áreas sensoriais parietais, tálamo e tronco cerebral (Posner et al. 1990).

Nas modalidades de atenção são ativadas regiões encefálicas constituintes do sistema anterior de atenção como o giro cingulado anterior, lobo pré-

frontal regiões superior, orbital e dorsolateral, principalmente no hemisfério direito, e regiões do sistema denominado posterior, como as áreas visuais (V1 e V5) em lobos occipitais, região posterior do lobo parietal no hemisfério direito e colículo superior, sempre mediados pela formação reticular no tronco cerebral, responsável pela regulação do estado de alerta, imprescindível para o processo atencional, e com conexões com o striatum e núcleo pulvinar do tálamo (Posner et al. 1990).

## **Neuroquímica da atenção**

Neurotransmissores participam ativamente do processo atencional em todas as suas modalidades.

A noradrenalina, produzida na formação reticular no lócus ceruleus, mantém adequado o nível de alerta, apresenta importante função na atenção seletiva e alternada, e colabora com a sustentação, tanto agindo no córtex como em estruturas subcorticais, através principalmente de receptores alfa2. Estudos utilizando fármacos agonistas do receptor alfa 2 como a clonidina demonstraram melhora no engajamento da atenção e maior facilidade para inibição de estímulos distratores, melhorando o tempo de reação em testes atencionais (Pliska et al., 1996).

A dopamina é o principal neurotransmissor do sistema anterior de atenção, com grande atividade em córtex pré-frontal e em suas conexões com o striatum e giro do cíngulo, modulando a atenção seletiva e sustentada (Levy, 1991).

Também a acetilcolina vem sendo implicada como participante do sistema atencional, principalmente na atenção sustentada, porém apresenta função mais importante em processos de memória (Coull, 1997).

Diante disso é evidente a importância dos neurotransmissores na função atencional (Huang-Pollock et al., 2005).

Estudos demonstram uma alta prevalência de problemas atentos, associados a diferentes condições clínicas como quadros degenerativos, seqüelas pós-traumatismo crânio-encefálico, epilepsias e transtornos psiquiátricos, como a depressão (Duchesne et al., 1997).

### 3 MÉTODOS

Trata-se de estudo clínico comparativo controlado, realizado no Setor de Investigação e Tratamento das Cefaléias (SITC), Disciplina de Neurologia, Escola Paulista de Medicina (EPM), Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP) aprovado pelo Comitê de ética e Pesquisa local.

#### **Critérios de inclusão**

##### **Grupo migrânea:**

Pacientes com diagnóstico de migrânea com ou sem aura, segundo os critérios da “International Headache Society” (IHS), (International Classification of Headache Disorders - second edition, ICHD-II, 2004) com pelo menos um dia e menos de 15 dias de dor por mês, nos últimos três meses, confirmados pelo diário de cefaléia do SITC (Anexo I).

Exame clínico e neurológico normais.

Assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) (anexo II) pelos pais e ou responsável.

##### **Grupo controle:**

Crianças sem história prévia de cefaléia.

Assinatura do TCLE (anexo III) pelos pais e ou responsável

#### **Critérios de exclusão**

##### **Grupo migrânea:**

Pacientes com alterações no exame neurológico, doenças sistêmicas, antecedentes de epilepsia, distúrbios psiquiátricos, distúrbios de aprendizado, trauma

craniano, uso de medicações profiláticas para migrânea ou qualquer outra com efeito no sistema nervoso. Histórico de faltas escolares repetidas e repetência. Uso de bebida alcoólica ou drogas.

Medida de Quociente de Inteligência (QI) total <80.

### **Grupo controle:**

Crianças sem com antecedentes de cefaléia, epilepsia, distúrbios psiquiátricos, distúrbios de aprendizado, trauma craniano, uso de medicações com efeito no sistema nervoso, bebida alcoólica ou drogas. Faltas escolares repetidas ou repetência.

Medida de QI total <80.

Para o grupo migrânea, foram selecionadas crianças de ambos os sexos com idade entre 8 e 12 anos e 11 meses, recém encaminhados ao SITC, que na primeira consulta tiveram o diagnóstico de migrânea com ou sem aura, segundo os critérios da IHS (ICHD-II,2004) revisados para faixa pediátrica. Orientados a preencher um diário de cefaleia do SITC (Pereira, 2005) por trinta dias após a avaliação inicial, após esse período passavam por nova avaliação médica e eram submetidos à aplicação da escala de Inteligência Wechsler para crianças – Terceira Edição (WISC-III). Segundo critérios de inclusão e de exclusão, eram selecionadas para o estudo. Para o grupo controle foram selecionadas crianças estudantes, avaliadas através de questionário (anexo IV) preenchidos pelos pais e/ou responsável. Confirmados critérios de inclusão e ausência dos de exclusão para o estudo através de avaliação médica e psicológica, eram selecionadas. Os dois grupos forma pareados por sexo, idade, escolaridade e todos os participantes eram alunos de escolas públicas da cidade de São Paulo.

Para a medida do QI total foi utilizada a Escala de Inteligência Wechsler para crianças – Terceira Edição (WISC III) que é um instrumento clínico, validado no Brasil, de aplicação individual, para avaliar a capacidade intelectual (QI) de crianças entre 6 anos e 16 anos e 11 meses (Wechsler, 2001).

Para o estudo de adaptação, validação e normatização do WISC-III para a população brasileira, foi utilizada uma amostra de 801 alunos entre 6 e 16 anos e 11 meses da cidade de Pelotas (RS) (Figueiredo, 2003).

A escala foi aplicada por equipe de psicólogas do SITC com tempo médio de aplicação de 90 minutos.

### **Avaliação da atenção visual**

Após a inclusão, as crianças realizaram a avaliação da atenção visual, feita em sessão única com duração média de 40 minutos. Todas as avaliações foram aplicadas por equipe de profissionais do SITC, constituída de médica neuropediatra autora do estudo e duas psicólogas colaboradoras.

Nas crianças do grupo migrânea a avaliação só era realizada se elas estivessem livres de sintomas da migrânea há pelo menos dois dias, confirmados pelo diário de cefaleia.

### **Testes para avaliação da atenção visual utilizados:**

#### **Teste de Cancelamento de Letras de Mesulam.**

O Teste de Cancelamento de Letras forma estruturada desenvolvido por Mesulam (Mesulam et al., 1985) não é um teste validado na população brasileira, sendo utilizado para pesquisas. Para o teste foram utilizados os seguintes materiais: cronômetro, folha treino, folha padrão de resposta (anexo V) e lápis preto número dois. Na sala permaneceram somente a criança e o examinador.

O Teste de Cancelamento de Letras consiste em 374 letras distribuídas estruturadamente em um arranjo de 22 letras por linha, em um total de 17 linhas, em uma folha de formato A4. As letras-alvo estão em um total de 60. Os sujeitos experimentais deverão assinalar com um "X" todas as letras "A" (letras-alvos).

Primeiramente é dada uma folha de treino do teste para que o avaliado compreenda a tarefa a ser realizada. Após este treino, a criança se senta

confortavelmente, com ambos os braços apoiados sobre a mesa, segurando o lápis para marcar a resposta com a mão de preferência para a escrita. A folha (prancha) com a tarefa é colocada exatamente à frente da criança, que não poderá movê-la de sua posição. Cada criança recebe as seguintes instruções:

1. Nesta folha tem várias letras escritas. Você deve pegar o lápis com a mão que você escreve e marcar com um “X” todas as letras “A” que você encontrar. Não pode mexer a posição da folha.
2. Quando eu disser “- já”, você vai começar a marcar.
3. Você pode começar por onde quiser.
4. Você deve tentar fazer o mais rápido que conseguir.
5. Quando terminar, você vai dizer: “- terminei”, vai colocar a mão de novo ao lado da folha, e não poderá tentar novamente fazer o teste.

O examinador dispara o cronômetro ao dizer “Já” e o trava no momento em que a criança disser “Terminei”, delimitando assim o intervalo de tempo utilizado pela criança para a execução da tarefa.

Os dados de interesse para a análise foram: o tempo total para execução da tarefa, cronometrado desde o início até o encerramento do teste; o número de erros de omissão, que consiste no número de alvos (“A”) não marcados e o número de erros de comissão, ou seja, o número de letras não-alvo (distratores) indevidamente marcadas. Estes dados foram anotados em fichas individuais para cada criança.

### **Fazendo Trilhas A e B (“Trail Making Tests – TMT- A e B”)**

Testes utilizados para avaliação da atenção visual, bem como a capacidade de sequenciamento, engajamento e flexibilidade mental (Reitan, 1971). Também não são validados para a população brasileira, sendo utilizados para pesquisas.

Os testes possuem duas formas: para adultos (25 estímulos: números/números e letras), forma administrada a partir dos 15 anos, e para crianças, chamada forma intermediária, que deve ser aplicada em examinados de 8 a 14 anos, e possui somente 15 estímulos.



Na parte A (anexo VI), o examinado deve ligar com o lápis círculos consecutivamente numerados, distribuídos aleatoriamente numa folha de papel. Faz previamente um treino em folha específica, até total compreensão da tarefa, quando então inicia o teste propriamente dito sendo cronometrado o tempo de execução desta parte. Já na parte B (anexo VII) existem, além dos números, também letras impressas na folha, e a seqüência a ser realizada deve intercalar as duas séries, números e letras (1-A-2-B-3-C etc.). Novamente faz o treino em folha específica e depois o teste completo com o tempo cronometrado. As tarefas devem ser realizadas o mais rapidamente possível e sem que o lápis seja retirado do papel.

O tempo de realização (em segundos) das tarefas pelo examinado foi a variável observada.

### **Teste de Atenção Visual 3ª. edição (TAVIS-3)**

O TAVIS-3 é um teste computadorizado que consiste de três tarefas que avaliam as modalidades de atenção: atenção seletiva (tarefa1- anexos VIII A e B), alternada (tarefa2 – Anexo IX) e sustentada (Tarefa3 – anexo X). Na primeira tarefa o examinado deve responder a um estímulo alvo quando este aparece entre vários outros distratores apertando um “joystick”. Na segunda deve responder de forma alternada a dois parâmetros diferentes, como cor e forma. Se o parâmetro for cor, o examinado deve apertar o “joystick” se aparecerem objetos na tela com a mesma cor, e se for forma, deve proceder da mesma maneira. Na terceira tarefa o paciente deve manter fixa a atenção na tela por longo tempo e responder rapidamente ao estímulo, que é sempre o mesmo. O teste todo tem um tempo de aplicação de 15 a 20 minutos. É avaliado o desempenho do sujeito nas tarefas através das seguintes variáveis: tempo médio de reação (TMR), erros por omissão (EO) e erros por ação (EA).

Foi validado com dados de 278 crianças brasileiras com idade entre 8 e dezessete anos num período de dois anos (Duchesne et al.,1997). Foram utilizados dois grupos: um grupo controle sem qualquer queixa de déficit de atenção, histórico de epilepsia, trauma craniano, uso de drogas ou medicações que afetem o sistema nervoso, com bom desempenho escolar, e o outro grupo com sinais de déficit de atenção. Estes grupos foram divididos em duas faixas etárias: dos oito aos 12 anos e

11 meses e o outro a partir de 13 anos. Aplicado o teste em cada uma das tarefas, as variáveis estudadas foram correlacionadas, chegando a uma porcentagem de acertos e um tempo de reação mínimo esperado dentro da faixa etária condizendo com a normalidade.

O TAVIS-3 é, portanto um instrumento útil para evidenciar déficits atentos.

### **Análise estatística**

Foi realizada análise exploratória através de estatísticas descritivas (frequência, porcentagem, média, desvio padrão, mínimo, mediana e máximo) e gráficos de pizza, de barras, de pontos e “boxplots”.

A análise comparativa foi realizada através do teste t de Student para duas amostras para comparação entre grupo migrânea e grupo controle.

O nível de confiança utilizado foi de 95%, ou seja, se o valor de p for  $\leq 0,05$ , a diferença foi considerada estatisticamente significativa.

O software estatístico utilizado nas análises foi o MINITAB 14.2.

#### 4 RESULTADOS

Foram incluídas no estudo 30 crianças no grupo migrânea, sendo 25 (87%) sem aura e 5 (17%) com aura (Figura 1), com média etária de 10,8 anos com desvio padrão de 1,5 anos. Escolaridade de 2 a 7 anos. Quinze eram do sexo feminino. Apresentaram frequência de dias de cefaleia entre 1 a 14 dias /mês, média de 5.8 dias / mês, desvio padrão de 3.2 dias.

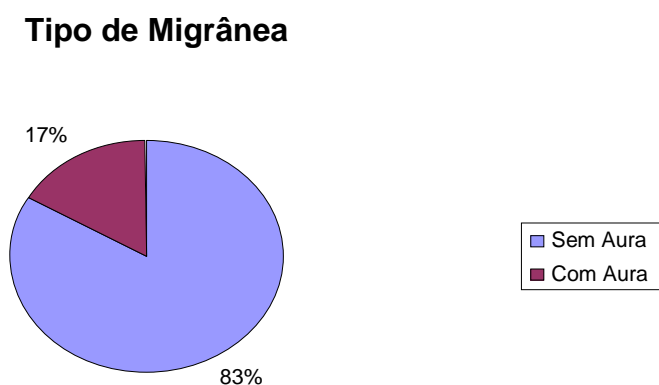


Figura 1. Percentual do tipo de migrânea (com e sem aura) nas crianças do grupo migrânea (n=30).

### Faixa Etária

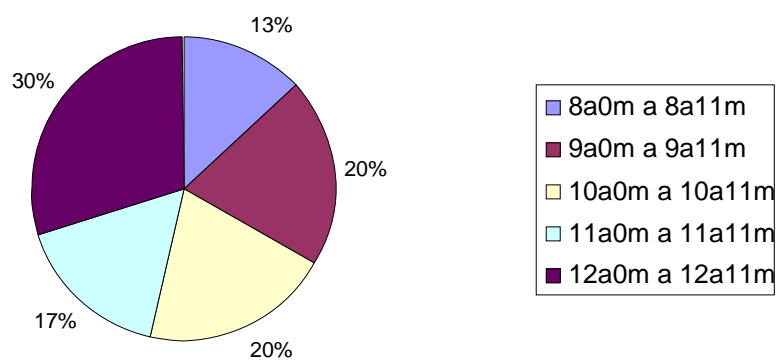


Figura 2 - Distribuição das crianças do grupo migrânea por faixa etária

### Gênero

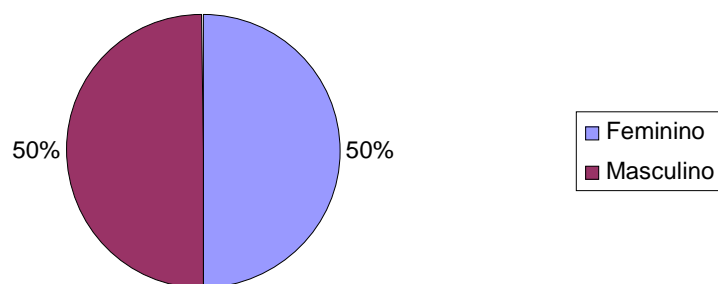


Figura 3 - Distribuição do grupo migrânea por gênero.

**Escolaridade**  
(Número de anos de estudo)

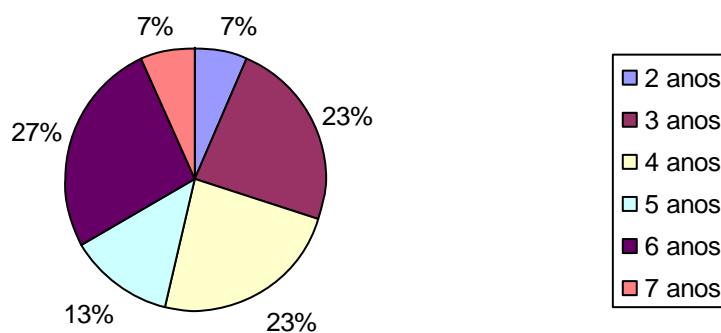


Figura 4 - Distribuição grupo migrânea por escolaridade.

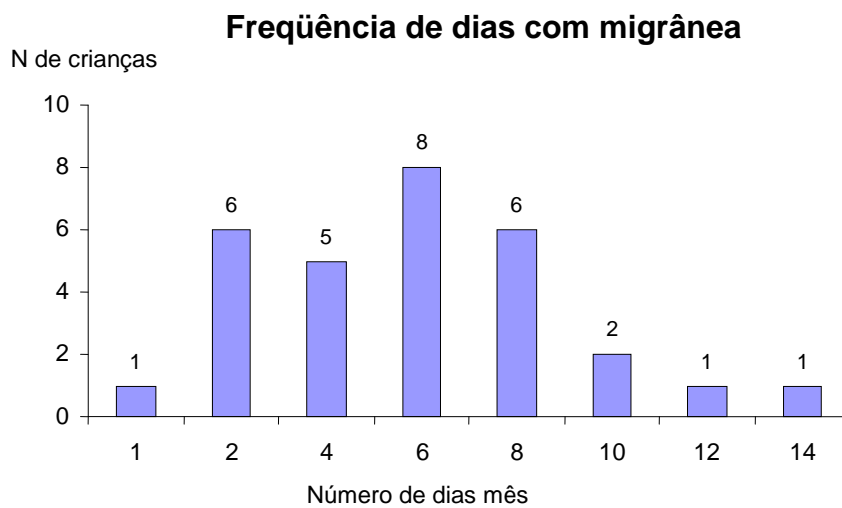


Figura 5 – Frequência de dias com migrânea/mês

Foram incluídas no grupo controle 30 crianças, 14 sexo feminino, com 2 a 6 anos de escolaridade. A média de idade das crianças foi de 9,9 anos, com desvio padrão de 1,3 anos.

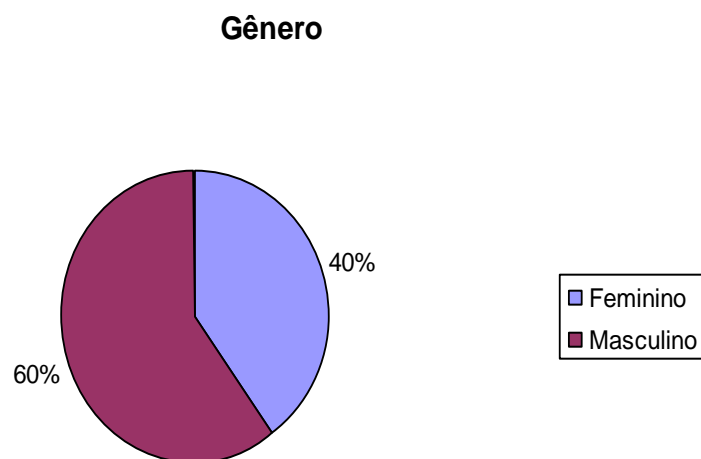


Figura 6 - Distribuição das crianças grupo controle por gênero

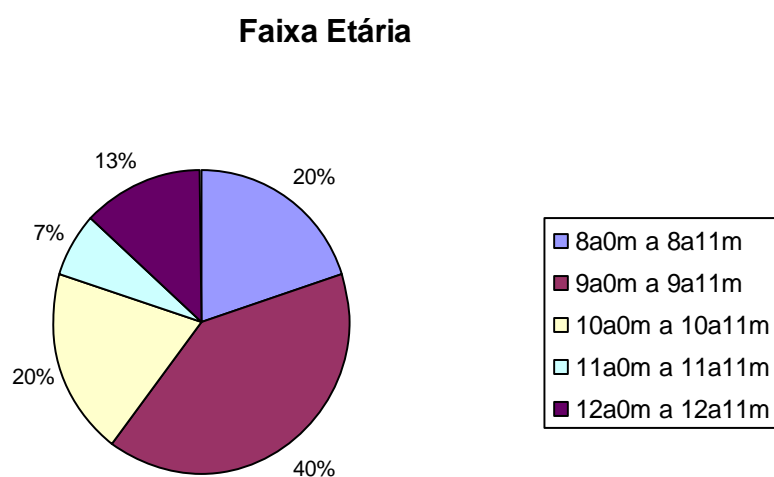


Figura 7 – Distribuição das crianças do grupo controle por faixa etária

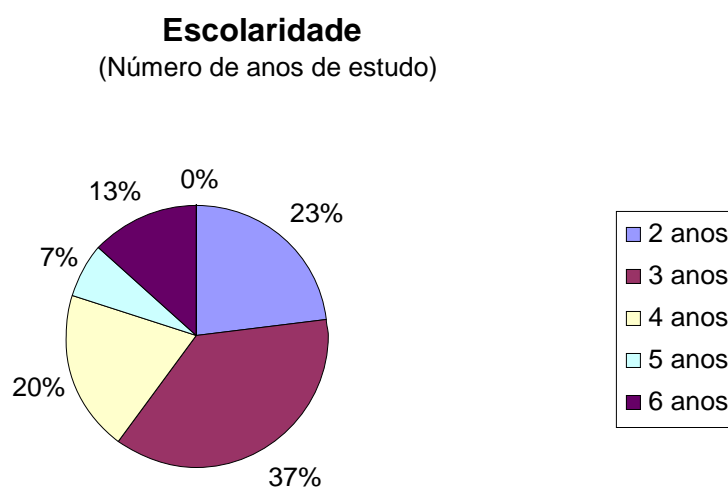


Figura 8 – Distribuição das crianças do grupo controle por escolaridade.

Todas as crianças selecionadas eram estudantes de escolas públicas da cidade de São Paulo, sem histórico de repetência escolar.

A tabela 1 mostra um resumo das variáveis estudadas no teste de atenção para os grupos migrânea e controle, e também o resultado da comparação entre os grupos, para cada uma das variáveis

Tabela 1- Desempenho do grupo migrânea nos testes atencionais comparado ao grupo controle

Variável	Grupo Migrânea					Grupo Controle					P-valor
	Média	D.P.	Mín	Med	Máx	Média	D.P.	Mín	Med	Máx	
<b>TrailA (seg)</b>	<b>23,0</b>	<b>12,6</b>	<b>10,0</b>	<b>20,5</b>	<b>65,0</b>	<b>17,5</b>	<b>4,5</b>	<b>9,0</b>	<b>17,0</b>	<b>25,0</b>	<b>0,030*</b>
<b>TrailB (seg)</b>	<b>66,6</b>	<b>36,6</b>	<b>17,0</b>	<b>54,0</b>	<b>160,0</b>	<b>41,7</b>	<b>13,8</b>	<b>22,0</b>	<b>37,5</b>	<b>77,0</b>	<b>0,001**</b>
Cancelamento (seg)	148,4	55,1	84,0	141,5	356,0	129,4	32,5	66,0	131,5	206,0	0,111
Cancelamento EO	3,3	3,7	0,0	2,0	12,0	2,9	3,3	0,0	1,5	14,0	0,851
TR TAVIS1	0,5	0,1	0,4	0,5	0,7	0,6	0,1	0,4	0,6	0,7	0,073
TR TAVIS2	0,6	0,1	0,3	0,6	0,9	0,6	0,1	0,4	0,6	0,9	0,799
TR TAVIS3	0,5	0,1	0,3	0,4	0,9	0,5	0,2	0,3	0,5	1,1	0,960
EO TAVIS1	2,2	2,8	0,0	1,0	11,0	1,0	1,3	0,0	0,5	4,0	0,108
EO TAVIS2	2,8	2,7	0,0	2,0	12,0	1,9	1,6	0,0	2,0	6,0	0,221
EO TAVIS3	0,2	0,4	0,0	0,0	1,0	0,1	0,3	0,0	0,0	1,0	0,499
EOTotal(3 tarefas)	5,2	5,2	0,0	4,0	23,0	3,0	2,4	0,0	2,5	7,0	0,170
<b>EA TAVIS1</b>	<b>2,4</b>	<b>1,7</b>	<b>0,0</b>	<b>2,0</b>	<b>8,0</b>	<b>1,6</b>	<b>1,3</b>	<b>0,0</b>	<b>1,0</b>	<b>5,0</b>	<b>0,032*</b>
<b>EA TAVIS2</b>	<b>5,5</b>	<b>3,5</b>	<b>1,0</b>	<b>5,0</b>	<b>15,0</b>	<b>3,4</b>	<b>2,7</b>	<b>0,0</b>	<b>2,0</b>	<b>11,0</b>	<b>0,015*</b>
EA TAVIS3	2,4	5,7	0,0	0,5	29,0	0,6	1,0	0,0	0,0	3,0	0,138
<b>EATotal(3 tarefas)</b>	<b>10,3</b>	<b>6,4</b>	<b>2,0</b>	<b>9,0</b>	<b>33,0</b>	<b>5,5</b>	<b>3,2</b>	<b>0,0</b>	<b>5,5</b>	<b>12,0</b>	<b>0,001**</b>

*Legenda:*

*EO= erros por omissão*

*TR= tempo de reação*

*EA= erros por ação*

\*Significativo ao nível de 5%; \*\*Significativo ao nível de 1%

As crianças com migrânea obtiveram desempenho significativamente inferior nos testes TMT A (p 0,03) e B (p 0,001) e maior número de erros por ação nas tarefas 1 e 2 do TAVIS-3 e no número de erros por ação total (p 0,001) em comparação com as crianças sem cefaléia. A única variável onde não houve diferença entre os grupos foi o RT das tarefas do TAVIS-3. Em todas as demais variáveis o grupo migrânea obteve desempenho inferior ao grupo controle.



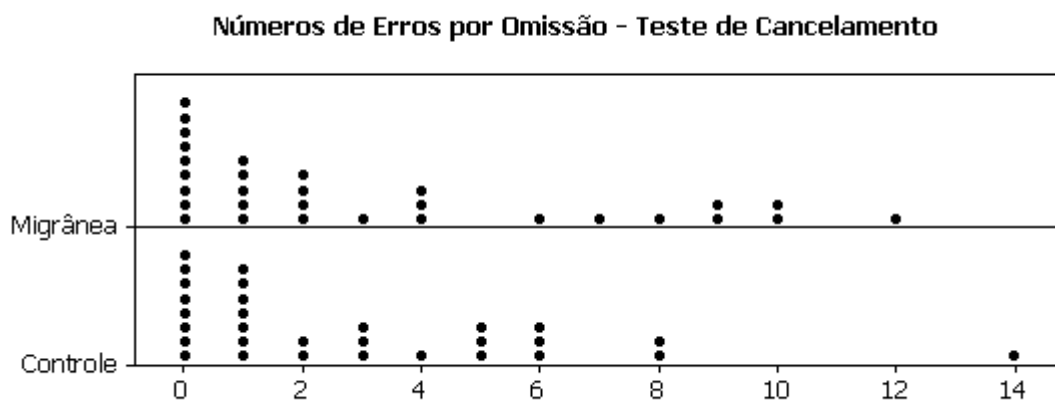
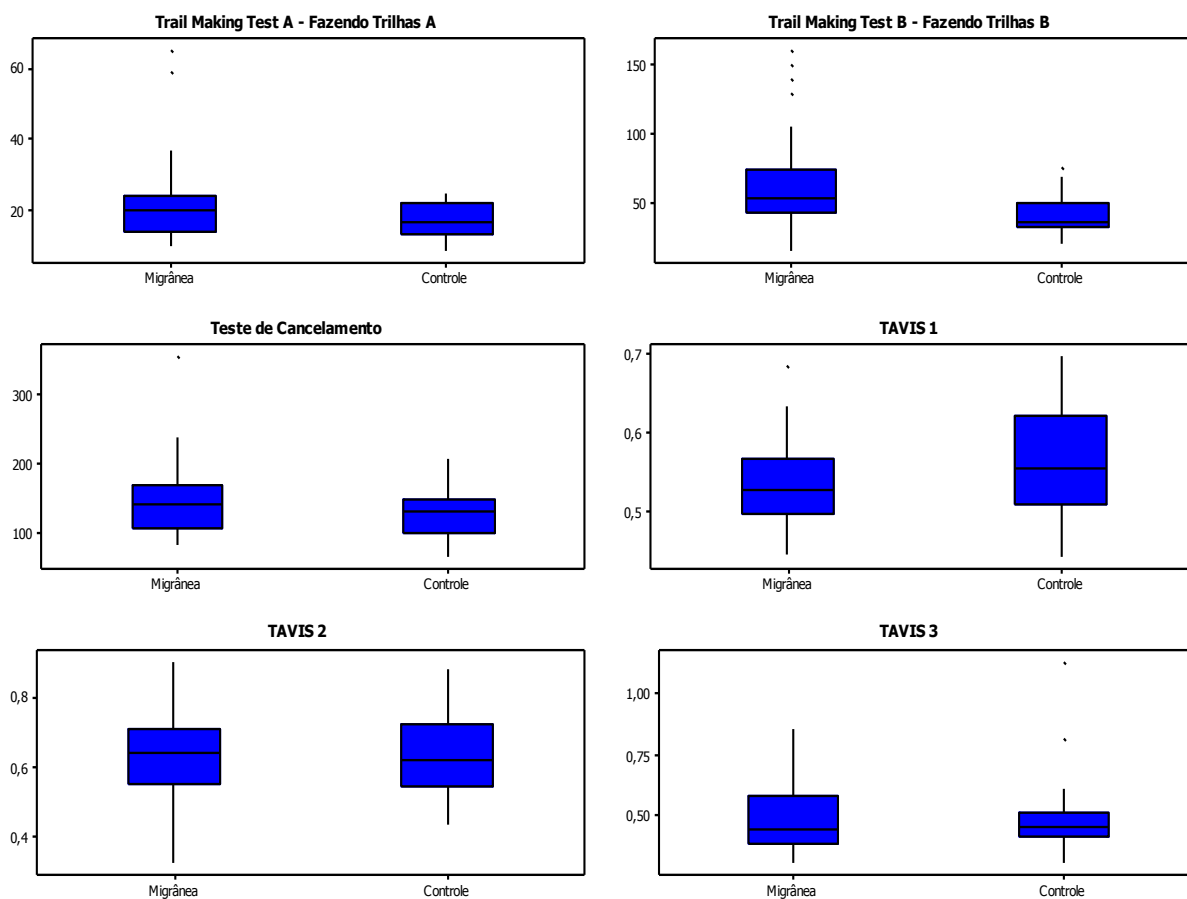
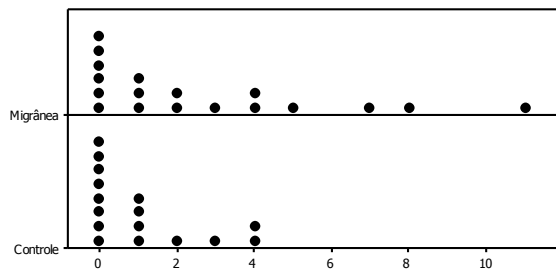


Figura 9 – Gráfico do número de erros por omissão no Teste de Cancelamento de Letras do grupo migrânea e grupo controle.



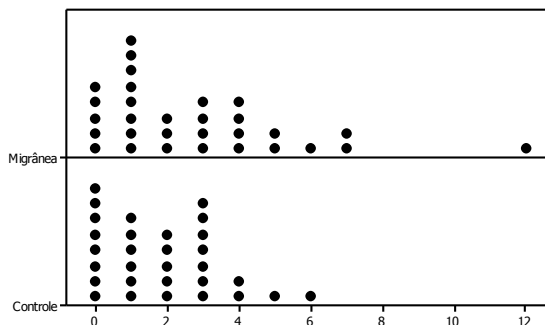
Figuras 10, 11, 12, 13,14 e 15 – Gráficos do tempo de resolução dos testes Trail A, Trail B e Cancelamento em segundos e tempo de reação em milissegundos nas tarefas 1, 2 e 3 do TAVIS3 no grupo migrânea e no grupo controle.

**Erros por Omissão - TAVIS 1**

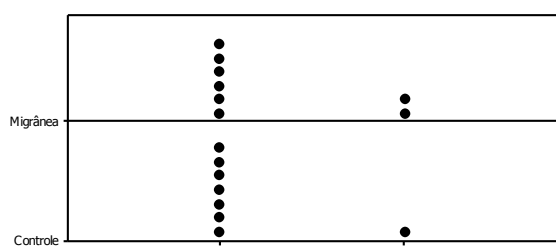


Cada símbolo representa pelo menos 2 observações.

**Erros por Omissão - TAVIS 2**

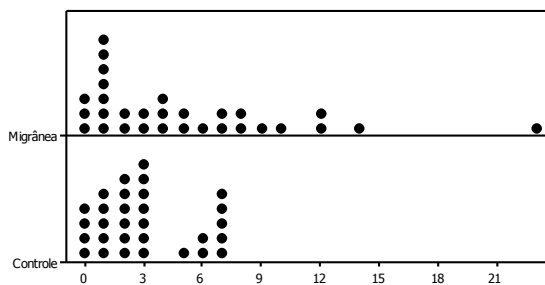


**Erros por Omissão - TAVIS 3**



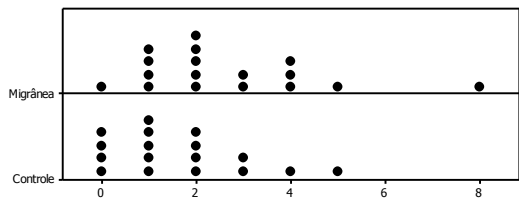
Cada símbolo representa pelo menos 2 observações.

**Erros por Omissão - TAVIS Total**



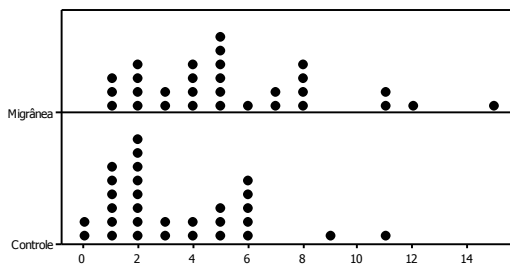
Figuras 16, 17,18 e 19 – Gráficos do número de erros por omissão nas tarefas 1, 2 e 3 do TAVIS e na soma das três tarefas (TAVIS total) do grupo migrânea e grupo controle.

**Erros por Ação - TAVIS 1**

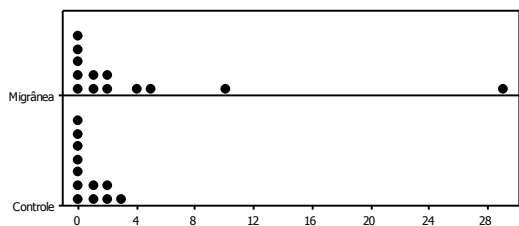


Cada símbolo representa pelo menos 2 observações.

**Erros por Ação - TAVIS 1**

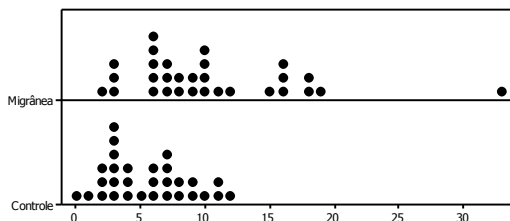


**Erros por Ação - TAVIS 3**



Cada símbolo representa pelo menos 3 observações.

**Erros por Ação - TAVIS Total**



Figuras 20, 21, 22 e 23 – Gráficos do número de erros por ação nas tarefas 1, 2 e 3 do TAVIS e na soma das três tarefas (TAVIS total) do grupo migrânea e grupo controle

## 5 DISCUSSÃO

O grupo migrânea apresentou pior desempenho em todas as variáveis, exceto o tempo de reação nas tarefas do TAVIS-3, quando comparado ao grupo controle, demonstrando dificuldades na modalidade atencional seletiva e, principalmente na atenção alternada, avaliadas pelo TMT B e tarefa 2 do TAVIS-3. O grande número de erros por ação (AE) demonstra também altos níveis de impulsividade nas crianças com migrânea, comportamento observado durante a aplicação dos testes de atenção visual e do WISC III.

Não foi possível encontrar diferenças nos resultados entre crianças com migrânea com e sem aura, devido principalmente ao tamanho das duas amostras (25 crianças com migrânea sem aura e apenas 5 com aura), resultando em baixo poder estatístico. Adicionalmente, também não observamos qualquer relação entre o tempo do início da migrânea e a frequência de dias com migrânea por mês com os déficits atencionais encontrados. Em nossa amostra, havia crianças com início do quadro de migrânea variando entre seis meses e cinco anos e com frequência de dias de migrânea entre um e 14 dias ao mês, e, apesar disso, todas as crianças apresentaram desempenho homogêneo nos testes de atenção visual aplicados. Esse é um achado interessante, e estudos anteriores já reportaram resultados similares (Mulder et al., 1999; Waldie et al., 2000)

Uma possível explicação para os resultados desse estudo se apóia nos aspectos neuroquímicos envolvidos tanto na fisiopatologia da migrânea, como nos mecanismos atencionais.

Apesar da fisiopatologia da migrânea ser incerta (Goadsby et al., 2002), aventa-se papel importante dos neurotransmissores, entre eles a noradrenalina e a dopamina, em seus mecanismos fisiopatogênicos (Peroutka, 2004; Akerman et al., 2007).

A noradrenalina em níveis adequados evita a hipexcitabilidade do sistema trigeminal (Matsutan et al., 2000). Níveis baixos de noradrenalina, tanto central quanto periféricamente, predispõem indivíduos migranosos às crises de cefaléia e à sensibilização secundária de receptores adrenérgicos, com episódios de taquicardia e

picos pressóricos mais prolongados e intensos quando comparados a pacientes controles sem cefaléia (Peroutka,2000).

No sistema trigeminal a dopamina atua na modulação da excitabilidade neuronal (Bergerot et al., 2007) e apresenta papel importante nos sintomas prodrômicos da crise de migrânea como sonolência e náuseas (Fanciullacci et al., 2000). Pacientes com migrânea apresentam maior sensibilidade a agonistas dopaminérgicos (D`Andrea et al., 2006).

A atenção pode ser definida como a capacidade de responder a estímulos significativos em detrimento de outros (Posner et al., 1990), sendo uma função neurológica complexa e muito importante, dependente de um conjunto de estruturas anatômicas como tronco cerebral, córtex e sistema límbico junto a uma combinação de neurotransmissores, principalmente a noradrenalina e a dopamina (Coull,1998).

A noradrenalina mantém adequado o nível de alerta, apresenta importante função na atenção seletiva (habilidade de focalizar estímulos relevantes, na presença de estímulos distratores, e selecionar a informação para processamento consciente), alternada (capacidade de mudar o foco de atenção entre tarefas com demandas cognitivas diferentes), e colabora com a sustentação (capacidade de manter a atenção ao longo do tempo), tanto agindo no córtex como em estruturas subcorticais, através principalmente de receptores alfa2 (Duchesne et al.,1997; Coull,1998).

A dopamina apresenta grande atividade em córtex pré-frontal e em suas conexões com o striatum e giro do cíngulo, modulando a atenção seletiva e sustentada (Coull,1998).

O desbalanço desses neurotransmissores pode gerar dificuldades atencionais (Pliska et al.,1996), assim como aparentemente participa da fisiopatologia da migrânea, tanto na geração das crises de cefaléia, como nos sintomas dos períodos intercrises. Diante dos resultados encontrados, podemos presumir que níveis alterados de noradrenalina e dopamina predispõem crianças com migrânea a apresentar déficits de atenção visual, e enfatizamos que esses sintomas devam ser questionados rotineiramente na anamnese cefaliátrica na infância.

Sugerimos que a abordagem da criança com migrânea seja realizada por uma equipe multidisciplinar, incluindo, quando necessário, a avaliação neuropsicológica, objetivando detectar precocemente possíveis prejuízos cognitivos e

possibilitando um correto planejamento de todas as estratégias terapêuticas para esse paciente.

## **6 CONCLUSÃO**

Na nossa casuística, crianças com migrânea apresentaram pior desempenho nos testes de atenção visual quando comparadas com crianças sem cefaleia..

## 7 ANEXOS

<b>DIÁRIO DA DOR DE CABEÇA</b>														
Nome: _____							Mês: _____			Ano: _____				
MEDICAÇÃO PREVENTIVA: _____							DOSE: _____							
							DOSE: _____							
OUTRAS MEDICAÇÕES: _____														
( ) ( ) ( ) ( ) ( ) ( ) ( ) ( ) ( ) ( ) ( ) ( ) ( ) ( )														
DIA DO MÊS (colunas abaixo)														
(NOS QUADRADOS ABAIXO, ESCREVER O NÚMERO CORRESPONDENTE QUANTO A INTENSIDADE DA DOR)														
HORÁRIO		INTENSIDADE DA DOR: <input type="checkbox"/> - AUSENTE 1 - LEVE 2 - MODERADA 3 - INCAPACITANTE												
MADRUGADA(00:00 às 06:00)		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
MANHÃ (06:00 às 12:00)		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
TARDE (12:00 às 18:00)		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
NOITE (18:00 às 24:00)		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
MENSTRUACÃO (MARCAR X)														
(NOS QUADRADOS ABAIXO, ESCREVER O NÚMERO CORRESPONDENTE QUANTO AO ALÍVIO DA DOR OBTIDO)														
ALÍVIO OBTIDO: 0 - NENHUM ALÍVIO 1 - ALÍVIO LEVE 2 - ALÍVIO MODERADO 3 - ALÍVIO COMPLETO														
MEDICAÇÃO NA CRISE														
1-		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2-		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
(NOS QUADRADOS ABAIXO, ESCREVER O NÚMERO CORRESPONDENTE QUANTO AOS DESENCADEANTES OBSERVADOS)														
DESENCADEANTES: 1- NERVOSISMO 2- SONO PROLONGADO 3- SONO ENCURTADO 4- ALCOOL 5- JEJUM														
6- ESTÍMULOS OLFATIVOS (odores, cheiros etc..)			7- ESTÍMULOS VISUAIS (claridade, sol etc..)			8- ALIMENTO (escrever o nome do alimento)			9- OUTRO: (definir)					
DESENCADEANTES														
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>



## **Termo de consentimento livre e esclarecido**

### **Migrânea na infância: avaliação da atenção visual.**

**Essas informações estão sendo fornecidas para sua participação voluntária nesse estudo, que visa avaliar a atenção visual em pacientes com migrânea atendidos no Setor de Investigação e Tratamento das Cefaléias (SITC).**

**Serão avaliados pacientes de ambos os sexos, entre 8 e 12 anos e 11 meses de idade, encaminhados ao SITC e com diagnóstico de migrânea na primeira consulta. Pacientes com antecedentes de epilepsia, trauma craniano, deficiência mental, em uso de medicações profiláticas para migrânea ou com ação no sistema nervoso central e que consumam bebidas alcoólicas ou drogas serão automaticamente excluídos.**

**Nesta avaliação será fornecido um diário de dor de cabeça que, após orientação do pesquisador, deverá ser preenchido pelo paciente e/ou responsável durante um período de quatro semanas. Na primeira consulta o paciente e/ou responsável será esclarecido quanto ao diagnóstico e serão fornecidas as informações necessárias de acordo com os dados da anamnese.**

**Em segunda consulta após 4 semanas, o diário será avaliado e caso o paciente preencha critérios de inclusão do estudo de ter tido pelo menos uma crise neste período, será iniciada a avaliação da atenção visual, se o paciente estiver livre de crises da migrânea por um período de pelo menos 2 dias, nos dias da aplicação dos mesmos: o WISC III , testes de cancelamento de letras e símbolos de Mesulam e os testes Fazendo Trilhas A e B (“Trail Making Test A e B”) e o TAVIS3 (Teste de Atenção Visual) . Será fornecida e discutida a devolutiva da avaliação para a/o responsável.**

**.Em qualquer etapa do estudo, você terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas. O principal investigador é a Dra. Thaís Rodrigues Villa que pode ser encontrada no SITC, sala 48 no segundo andar do prédio dos ambulatórios do hospital São Paulo, telefones 55764231/ FAX 55755240. Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em**





## QUESTIONÁRIO: DOR de CABEÇA.

Nome:..... Sexo: Masculino ( ) Feminino ( )

Idade:.....anos

Nome do pai/mãe ou responsável (se menor de idade).....

Telefones para contato:.....

Você alguma vez já apresentou dor de cabeça? ( ) SIM ( ) NÃO

**SE sua resposta é SIM, continue respondendo as seguintes perguntas:**

- Há quanto tempo sente dores de cabeça? (Escolha uma opção e preencha com um número. Ex. – (X)...6...meses)

- ( ).....dias.  
 ( ).....semanas.  
 ( ).....meses.  
 ( ).....anos.

-Quantas vezes ou com qual frequência você tem ou teve dor de cabeça?

- ( ) Difícilmente  
 ( ) Menos de uma vez por mês  
 ( ) 1 vez por mês ou mais. Descreva.....(Exemplo: 3 vezes por mês)  
 ( ) 1 vez por semana ou mais. Descreva.....(Exemplo: 3 vezes por semana)  
 ( ) Todos os dias.

-Quanto tempo, em média, dura ou durou a sua dor de cabeça? (Escolha uma opção e preencha com um número)

- ( ).....segundos  
 ( ).....minutos  
 ( ).....horas  
 ( ).....dias

-Em que lugar da cabeça sente a dor? (Exemplos: testa dos dois lados, na têmpora do lado direito.)

.....

Alguma vez apresentou dores de cabeça com essas características:

-Dor de intensidade moderada ou forte (se criança, ela pára de brincar e procura repouso?)

- ( ) SIM ( ) NÃO

-A dor é latejante, pulsando ou em pontadas?

- ( ) SIM ( ) NÃO

- A dor piora com atividades físicas rotineiras, como andar ou subir escadas?

- ( ) SIM ( ) NÃO

- Junto com a dor de cabeça já teve enjôo (ânsia de vômito) ou vomitou?

- ( ) SIM ( ) NÃO

- Se está com dor de cabeça a claridade ou o barulho o incomodam?

- ( ) SIM ( ) NÃO

- No início ou junto com a dor de cabeça, você tem ou já teve um ou mais desses sintomas?

- ( ) Alterações visuais (embaçamento, pontos brilhantes ou negros, perda de visão transitória, visão dupla)  
 ( ) Tontura ( sensação de estar caindo, de tudo estar rodando)  
 ( ) Alterações auditivas (zumbido, ouvido tapado, ouvir menos)  
 ( ) Formigamentos ou dormências em algum local do corpo. Descreva.....

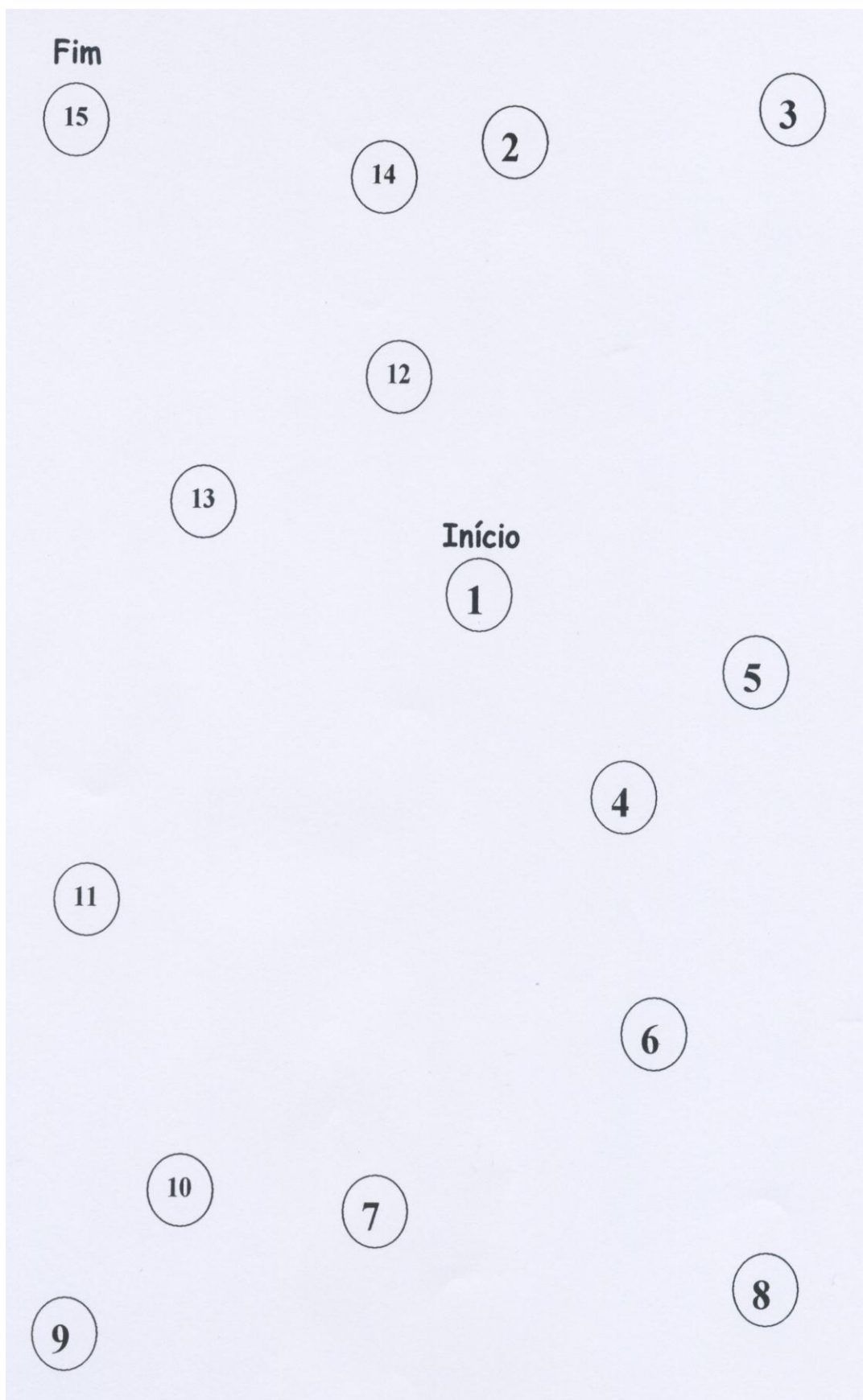
Data

.....  
Assinatura do pai/ mãe ou responsável

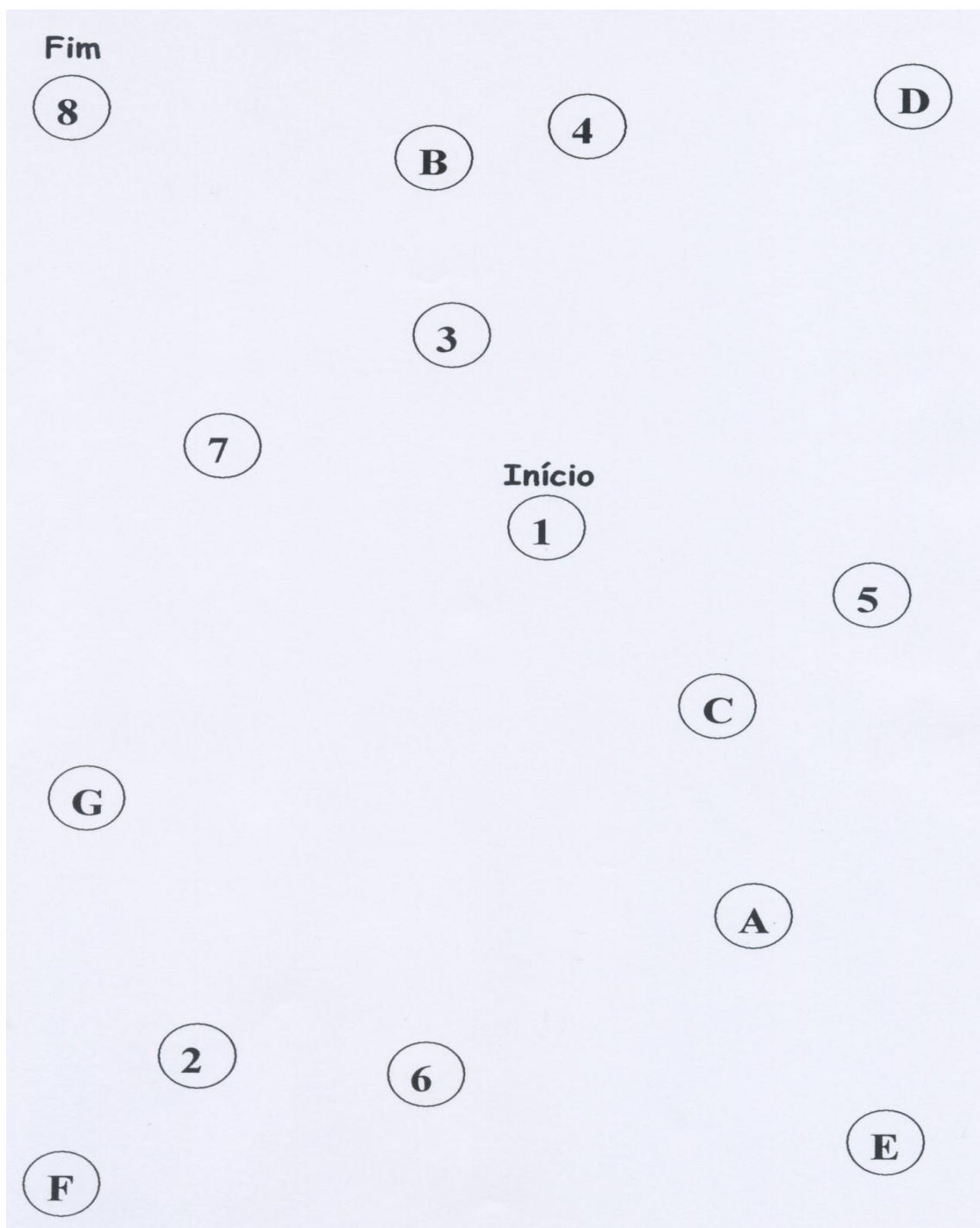
## Anexo IV

N X E A P W B V A Q H R Y A K O G M A Z L O  
A F Z R U A T I L S C X E P W B A Q V D G A  
Q I O G A V K Y D U A A B Z T F J A L R M C  
B A L P K R A J E I O Z H V X A Q F W S A U  
T J S A F M Z V A K L E U A R I H P A O B X  
F N R E W C A H P Y Q M J S D A Z V K I G L  
U A I Z X A O B L F T G P Y C W A E R H A N  
L V A J P S R K I A B N A F X U M Q D A C V  
O K Q D C M H W G E V R S B I L Z T Y F U J  
Y Z A U T I G F S A J O A D P H N R M A E V  
E A W H R A L T B M D V I G O S A K U X A P  
R T P Y N K A S W L U C Q E H A F B J O Z I  
H B K A G O C E A P R I W A U Q L D A T S Y  
D A J S I L A N F R E P C H V A O G T B A K  
C Q T B A E W O R J A A L I M D S A H G K F  
A L G I D A S M K B F H R U E J A O P C N A  
S E H A B W F P A G Z T K A Q Y R C A U I M

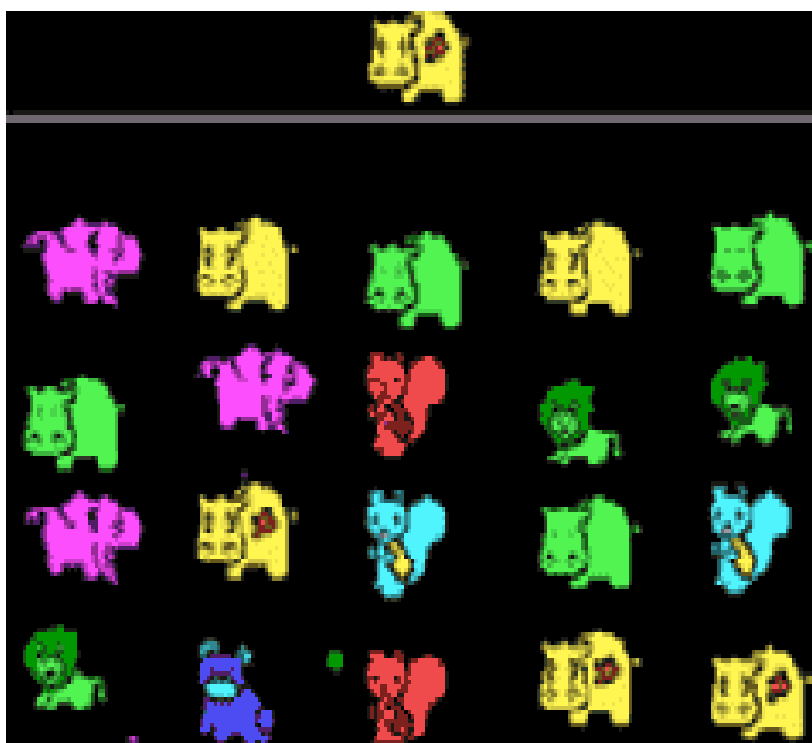
Anexo V



Anexo VI



Anexo VII

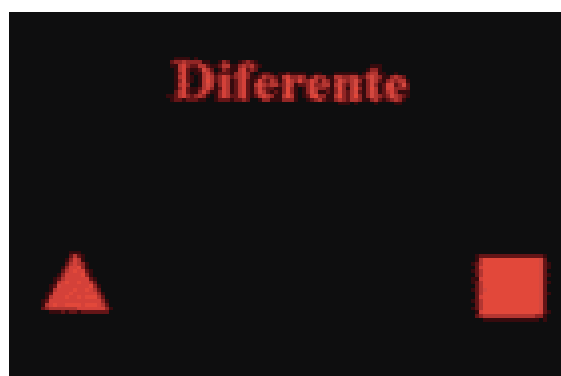


Anexo VIII A

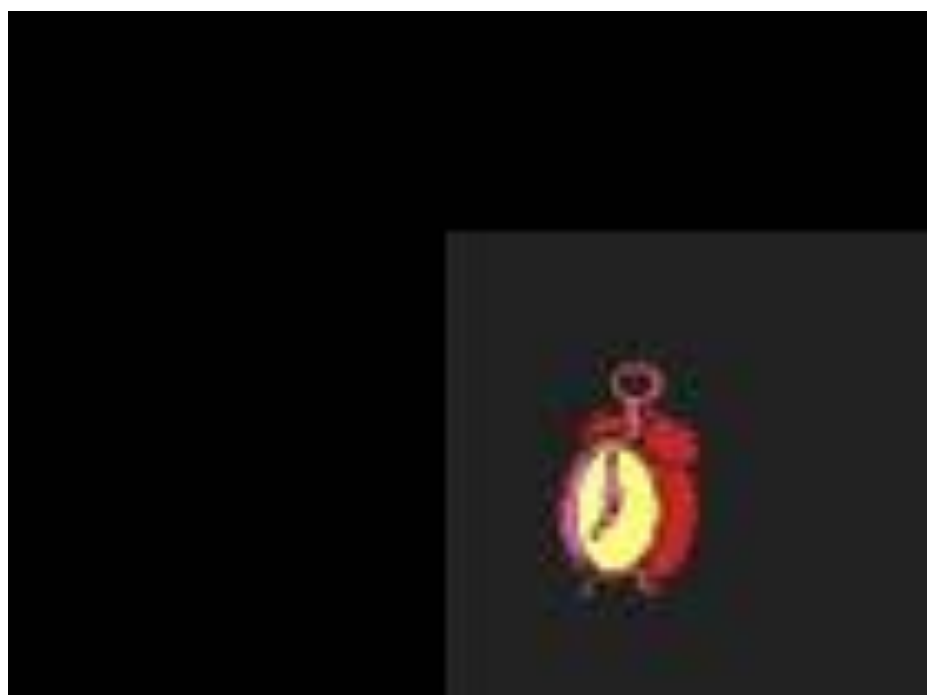


Anexo VIII B





Anexo IX



Anexo X

## 8 REFERÊNCIAS

- 1- Akerman S; Goadsby PJ. Dopamine and migraine: biology and clinical implications. *Cephalalgia* 2007;27: 1308-1314
- 2- Akyol A, Kiylioglu N, Aydin I, Erturk A, Kaya E, Telli E et al. Epidemiology and clinical characteristics of migraine among school children in the Menderes Region. *Cephalalgia* 2007;27:781-787.
- 3- Aurora SK, Wilkinson F. The brain is hyperexcitable in migraine. *Cephalalgia* 2007;27:1442-1453.
- 4- Boccuni M, Alessandri M, Fusco BM, Cangi F. The pressor hyperresponsiveness to phenylephrine unmasks sympathetic hypofunction in migraine. *Cephalalgia* 1989;9:239-245
- 5- Bolay H, Reuter U, Dunn AK, Huang Z, Boas DA, Moskowitz MA. Intrinsic brain activity triggers trigeminal meningeal afferents in a migraine model. *Nat Med.* 2002;8:136-142.
- 6- Bussab WO, Morettin PA. *Estatística Básica 2005*. Saraiva.
- 7- Calandre EP , Bembibre J, Arnedo ML, Becerra D. Cognitive disturbances and regional cerebral blood flow abnormalities in migraine patients: their relationship with the clinical manifestations of the illness. *Cephalalgia* 2002;22:291-302.
- 8- Conover, Wj. *Practical Nonparametric Statistic 1999*. Wiley
- 9- Coppola G, Pierelli F, Schoenen J. Is the cerebral cortex hyperexcitable or hyperresponsive in migraine? *Cephalalgia* 2007;27:1429-1439.
- 10- Coull JT. Neural correlates of attention and arousal: insights from electrophysiology, functional, neuroimaging and psychopharmacology. *Progress in Neurobiology* 1998;55: 343-361.
- 11- D`Andrea G, Canazi AR, Joseph R, Morra M, Zamberlam F, Ferro Milone R et al. Platelet glycine, glutamate and aspartate in primary headache. *Cephalalgia* 1989;9:105-106
- 12- Ducros A, Tournier- Lasserre E, Bousser MG. The genetics of migraine. *Lancet Neurology* 2002; 1 suppl5: 285-293.
- 13- Drummond PD. Tryptophan depletion increases náusea, headache and photophobia in migraine sufferers. *Cephalalgia* 2006;26:1225-33.

- 14- Farmer K, Cady R, Bleiberg J, Reeves D. A pilot study to measure cognitive efficiency during migraine. *Headache* 2000;40:657-661.
- 15- Fanciullacci M, Alessandr M, Del Rosso A. Dopamine involvement in the migraine attack. *Funct Neurol*.2000;15 suppl3:171-181.
- 16- Figueiredo, V. L. M. *Uma adaptação brasileira do teste de inteligência WISC- III*. Tese de Doutorado. Curso de Pós-graduação em Psicologia, Universidade de Brasília. Brasília, DF. 2003
- 17- Gaist D, Pedersen L, Madsen C et al. Long term effect of migraine on cognitive function: A population-based study of Danish twins. *Neurology* 2005;64:600-607.
- 18- Gardner KL. Genetics of migraine: an update. *Headache* 2006;46(Suppl 1): S19-S24.
- 19- Gherpelli JLD, Nagae Poetscher LM, Douza AMMH, Bosse BEM, Rabello GD, Diamant A, Scaff M. Migraine in childhood and adolescence. A critical study of the diagnostic criteria and of the influence of age on clinical findings. *Cephalalgia* 1998;18:333-41.
- 20- Gotoh F, Komatsumoto S, Araki N, Gomi S. Noradrenergic nervous activity in migraine. *Arch Neurol* 1984;41:951-955.
- 21- Hamel E. Serotonin and migraine: biology and clinical implications. *Cephalalgia* 2007;27:1295-1300.
- 22- Hargreaves R. New migraine and pain researche. *Headache* 2007;47(Suppl 1):S26-S43.
- 23- Havanka-Kanniainen H, Tolonen U, Myllyla VV. Autonomic dysfunction in adult migraineurs. *Headache*.1986;26:425-430.
- 24- Headache Classification Subcomitte of the International Headache Society. The international classification of headache disorders. *Cephalalgia* 2004;24:36-39.
- 25- Hornung JP. The human raphe nuclei and serotonergic system. *J Chem Neuroanat* 2003;26:331-343.
- 26- Jacobs BL, Azmitia EC. Structure and function of the brain serotonin system. *Physiol Rev* 1992;72:165-229.
- 27- Jelcic M, Van Boxtel MP, Houx PJ, Jolles J. Does migraine headache affect cognitive function in the elderly? Report from the Maastricht Aging Study (MAAS). *Headache* 2000;30:715-719

- 28- Jen JC, Wan J, Palos TP, Howard BD, Baloh RW. Mutation in the glutamate transporter EAAT1 causes episodic ataxia, hemiplegia and seizures. *Neurology* 2005; 65: 529-534.
- 29- Karner E, Delazer M, Benke T, Bösch S. Cognitive functions, emotional behavior and quality of life in familial hemiplegic migraine. *Cog Behav Neurol* 2010;23-2:106-111.
- 30- Leão AAP. Spreading depression of activity in cerebral cortex. *J Neurophysiol* 1944; 7:379-390.
- 31- Le Pira F, Zappalá G, Giuffrida S, Lo Bartolo ML, Reggio E, Morana R, Lanaia F. Memory disturbances in migraine with and without aura: a strategy problem? *Cephalgia* 2000;20:475-478.
- 32- Levy F. The dopamine theory of attention deficit hyperactivity disorder. *Aust N Z J Psychiatry*.1991;25:277-283.
- 33- Lezak MD, Howieson DB, Loring DW. *Neuropsychological Assessment*, 4th Ed. New York: Oxford University Press; 2004.
- 34- Lima MMF, Padula NAMR, Santos LCA, Oliveira LDB, Agapejev S, Padovani C. Critical analysis of the international classification of headache disorders diagnostic criteria (ICDHI-1988) and (ICDH-2004), for migraine in children and adolescents. *Cephalgia* 2005,25:1042-1047.
- 35- Lisi V, Garbo G, Micciché F, Stecca A, Terrazino S, Franzoi M, Tripoli E, Clementi M, Leon A, Battistella PA. Genetic risk factors in primary pediatric versus adult headache: complexities and problematics. *J Headache Pain* 2005; 6:179-181.
- 36- Magis D, Joiris T, Di Clemente L, Allena M, Coppola G, Gerard P, Schoenen J. Interictal cognition in migraineurs: a study correlating psychometric and neurophysiological tests. *Cephalgia* 2007;27:714, E080.
- 37- Martins IP, Cunha s Sa M. Loss of topographic memory and prosopagnosia during migraine aura. *Cephalgia* 1999;19:841-843.
- 38- Mesulam M.M.; Weintraub,S. Mental State assesment of young and elderly adults in behavioral neurology. In: Mesulam, M.M. *Principles of behavioural neurology*. Philadelphia: F.A. Davis Company 1985:101-103.
- 39- Monica Duchesne, Paulo Mattos. Normatização de um teste computadorizado de atenção visual. *Arq neuropsiquiatr* 1997;55(1):62-69.

- 40- Moutran, Andréa Regina Correa; Villa, Thaís Rodrigues; Diaz, Luciana Aparecida Sobirai; Noffs, Maria Helena da Silva; Pinto, Mariana Machado Pereira; Gabbai, Alberto Alain; Carvalho, Deusvenir de Souza. Migraine and cognition in children: a controlled study. *Arq neuropsiquiatr* 2011;69(2a):192-195.
- 41- Mulder EJ, Linssen WH, Passchier J, Orlebeke JF, de Geus EJ. Interictal and posictal cognitive changes in migraine. *Cephalalgia* 1999;19:557-565.
- 42- Pakalnis A, Gibson J, Colvin A. Comorbidity of psychiatric and behavioral disorders in pediatric migraine. *Headache* 2005;45:590-596.
- 43- Parisi P, Verrotti A, Paolino MC, Urbano A, Bernabucci M, Castaldo R, Villa MP. Headache and cognitive profile in children: a cross-sectional controlled study. *J Headache Pain* 2009;
- 44- Pearson AJ, Chronicle EP, Maylor EA, Bruce LAM. Cognitive functions is not impaired in people with a log history of migraine: a blinded study. *Cephalalgia* 2006;26:74-80
- 45- Peres MFP, Zukerman E, Senne Soares CA, Outon Alonso E, Santos BFC, Faulhader MHW. Cerebrospinal fluid glutamate levels in chronic migraine. *Cephalalgia* 2004; 24:735–739.
- 46- Pliska SR, McCracken JT, Maas JW. Catecholamines in attention-deficit hyperactivity disorder: current perspectives. *J. Am. Acad. Child. Adolescent Psychiatry* 1996;35(3):264-72.
- 47- Peroutka SJ. Migraine: a chronic sympathetic nervous system disorder. *Headache* 2004; 44: 53-64.
- 48- Posner MI, Petersen ES. The attention system of the human brain. *Annual Reviews Neurosci.* 1990;13:25-42.
- 49- Ramadan NM, Welch KMA. Low brain magnesium in migraine. *Headache* 1989; 29: 590-593.
- 50- Rebaudengo N, Rainero I, Parziale A, Rosina F, Pavanelli E, Rubino E, Mazza C, Ostacoli L, Furlan PM. Lack of interaction between a polymorphism in the

- dopamine D2 receptor gene and the clinical features of migraine. *Cephalalgia*.2003;24:503-507.
- 51- Reitan, R. M. (1971). Trail Making Test Results for Normal and Brain-Damaged Children. *Perceptual and Motor Skills* 197; 33: 575-581.
  - 52- Riva D, Aggio F, Vago C, Nichelli F, Andreucci E, Paruta N, D' Arrigo S, Pantaleoni C, Bulgheroni S. Cognitive and behavioural effects of migraine in childhood and adolescence. *Cephalalgia* 2006;26: 596-603.
  - 53- Robbins TW. Cortical noradrenaline, attention and arousal. *Psychol Med*. 1984;14:13-21.
  - 54- Sicuteri F, Testi A, Anselmi B. Biochemical investigations in headache: increase in Hydroxytryndoleacetic acid excretion during migraine attacks. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 1961;19:55-58.
  - 55- Silberstein SD, Young WB, Mendizabal JE, Rothrock JF, Alam AS. Acute migraine treatment with droperidol: a randomized, double blind, placebo-controlled trial. *Neurology*.2003;60:315-321.
  - 56- Supornsilpchai W, Sanguanrangsirikul S, Maneesri S, Srikiatkachorn A. Serotonin depletion, cortical spreading and trigeminal nociception. *Headache* 2006, 46: 34-39.
  - 57- Todt U, Freudenberg J, Goebel I, Heinze A, Heinze-Kuhn K, Rietschel M et al. Variation of the serotonin transporter gene SLC6A4 in the susceptibility to migraine with aura. *Neurology* 2006;67:1707-1709.
  - 58- Van Harreveld A. The nature of the chick's magnesium sensitive retinal spreading depression. *J Neurobiol* 1984;15:333-344.
  - 59- Wechsler, D. *Wechsler Intelligence Scale for Children* (3<sup>a</sup> ed.) (WISC-III): Manual. San Antonio: Psychological Corporation. 2001.
  - 60- Welch KMA, D'Andrea G, Tepley N, Barkley G, Ramadan NM. The concept of migraine as a state of central neuronal hyperexcitability. *Neurol Clin* 1990;8:817-828.
  - 61- Welch KMA, Levine SR, D'Andrea G, Schultz LR, Helpern JA. Preliminary observations on brain energy metabolism in migraine studied by in-vivo phosphorous 31 NMR spectroscopy. *Neurology* 1989;39:538-541.
  - 62- Winner P, Hershey AD. Epidemiology and diagnosis of migraine in children . *Curr Pain Headache Rep* 2007;11:375-382.

- 63- Yilmaz M, Erdal ME, Herken H, Cataloluk O, Barlas O, Bayazit YA. Significance of serotonin transporter gene polymorphism in migraine. *J Neurol Sci* 2001;186:27-30.
- 64- Young WB, Oshinsky MI, Shechter AL, Gebeline-Myers C, Bradley KC, Wassemann EM. Consecutive transcranial magnetic stimulation: phosphene thresholds in migraineurs and controls. *Headache* 2004; 44: 131-135.

## Abstract

**Objective:** To evaluate the visual attention of children with migraine and compare to the headache free control group. **Method:** 30 children with migraine, with (n=5) and without aura (n=25), which fulfill the “International Headache Society (ICHD-II, 2004)” criteria, 15 female, ages 8 to 12 years and 11 months (average=10.8 ±1.5 years), with an average of 5.8 ± 3.2 attacks/month, lasting up to 24 hours, and 30 control subjects without headache, 14 female, average age 9,9 ±1.3 years. Method of assessment of visual attention: Trail Making Test (TMT) A/B, Letter Cancellation Test, and the computerized test Visual Attention Test – 3<sup>rd</sup> edition (TAVIS-3) which evaluates reaction time, omission and action errors through subtests of selective (task1), alternate (task2), and sustained attention (task3). Migraine group were evaluated after two days without headache. Exclusion criteria: other systemic diseases, altered neurological examination, psychiatric disorders, learning disorders, epilepsy, head trauma, use of medication (including migraine prophylaxis), and an Intelligence Quotient (IQ) < 80, measured by Wechsler Intelligence Scale 3<sup>rd</sup> edition. Statistical analysis: Student’s t test and Mann-Whitney’s test, Confidence Interval of 95% (p≤0.05). **Results:** Children with migraine had inferior performance compared to the control group on TMT A (p=0.03) and B (p=0.001), and more action errors on tasks 1 (p=0.032) and 2 (p=0.015) of TAVIS-3, presenting difficulty with selective and alternate attention. **Discussion:** Attention is a complex neurologic function which depends on structures such as the brain stem, cerebral cortex, and the limbic system and on neurotransmitters such as dopamine and noradrenaline. **Conclusion:** The neurochemical aspects involved in the pathophysiology of migraine and attention mechanisms probably predispose these children to visual attention deficits.