

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE JUIZ DE FORA
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS GRADUAÇÃO EM SAÚDE**

Lígia Barros de Oliveira

Correlações entre alterações microvasculares da retina e coroide medidas por tomografia de coerência óptica e angiografia por tomografia de coerência óptica com o tempo de doença, gravidade e déficit cognitivo na migrânea episódica

Juiz de Fora

2024

Lígia Barros de Oliveira

Correlações entre alterações microvasculares da retina e coroide medidas por tomografia de coerência óptica e angiografia por tomografia de coerência óptica com o tempo de doença, gravidade e déficit cognitivo na migrânea episódica

Dissertação apresentada ao programa de pós graduação em saúde da Universidade Federal de Juiz de Fora como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Saúde. Área de concentração: Pesquisa em Saúde Humana.

Orientador: Thiago Cardoso Vale
Coorientadores: Leonardo Proveti Cunha
Mauro Eduardo Jurno

Juiz de Fora

2024

Ficha catalográfica elaborada através do programa de
geração automática da Biblioteca Universitária da UFJF,
com os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

Oliveira, Lígia Barros de.

Correlações entre alterações microvasculares da retina e coróide
medidas por tomografia de coerência óptica e angiografia por
tomografia de coerência óptica com o tempo de doença, gravidade e
déficit cognitivo na migrânea episódica / Lígia Barros de Oliveira. --
2024.

65 f. : il.

Orientador: Thiago Cardoso Vale

Coorientadores: Leonardo Proveti Cunha, Mauro Eduardo Jurno
Dissertação (mestrado acadêmico) - Universidade Federal de Juiz
de Fora, Faculdade de Medicina. Programa de Pós-Graduação em
Ciências Aplicadas à Saúde, 2024.

1. Migrânea. 2. Tomografia de coerência óptica. 3. Angiografia por
tomografia de coerência óptica. 4. Retina. 5. Coróide. I. Vale, Thiago
Cardoso, orient. II. Cunha, Leonardo Proveti, coorient. III. Jurno,
Mauro Eduardo, coorient. IV. Título.

Lígia Barros de Oliveira

Correlações entre alterações microvasculares da retina e coroide medidas por tomografia de coerência óptica e angiografia por tomografia de coerência óptica com o tempo de doença, gravidade e déficit cognitivo na migrânea episódica

Dissertação apresentada ao programa de pós graduação em saúde da Universidade Federal de Juiz de Fora como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Saúde. Área de concentração: Pesquisa em Saúde Humana.

Aprovada em 23 de julho de 2024.

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Thiago Cardoso Vale - Orientador
Universidade Federal de Juiz de Fora

Prof. Dr. Mauro Eduardo Jurno - Coorientador
Faculdade de Medicina de Barbacena

Prof. Dr. Marcelo Maroco Cruzeiro
Universidade Federal de Juiz de Fora

Prof. Dr. Jano Alves de Souza
Universidade Federal Fluminense



Documento assinado eletronicamente por **JANO ALVES DE SOUZA, Usuário Externo**, em 23/07/2024, às 10:59, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Thiago Cardoso Vale, Professor(a)**, em 23/07/2024, às 12:59, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Mauro Eduardo Jurno, Usuário Externo**, em 23/07/2024, às 16:10, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Marcelo Maroco Cruzeiro, Professor(a)**, em 24/07/2024, às 21:09, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no Portal do SEI-Ufjf (www2.ufjf.br/SEI) através do ícone Conferência de Documentos, informando o código verificador **1841035** e o código CRC **F84E5351**.

Dedico este trabalho a minha família e aos meus amigos pelo estímulo e incentivo nos momentos mais difíceis.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus pela oportunidade de aprendizado e resignação.

Agradeço a minha família pelo apoio e estímulo a perseguir esse objetivo tão meu.

Agradeço ao meu mentor, Professor Doutor Mauro Eduardo Jurno, por ser o maior incentivador e propulsor na concretização desse sonho.

Agradeço aos meus orientadores, Professor Doutor Thiago Cardoso Vale e Professor Doutor Leonardo Proveti Cunha, pela paciência e ensinamentos vastos.

Agradeço aos técnicos Márcio Barroso Pinto e Wanessa Medeiros que dedicaram, com tanto esmero, horas do seu trabalho, sem remuneração adicional, de forma a possibilitar que esse trabalho fosse realizado.

Agradeço ao Professor Luiz Paulo Bastos Vasconcelos por todo conhecimento e presteza na construção desse projeto.

Agradeço a todos os voluntários que dispuseram de seu valioso tempo de forma abnegada para realização das avaliações.

Agradeço aos amigos pela presença e pelas palavras de força e estímulo nos momentos difíceis que tanto precisei.

RESUMO

Introdução: A migrânea é reconhecida como um distúrbio neurovascular resultante da disfunção de núcleos hipotalâmicos e do tronco cerebral, com consequente modificação na excitabilidade cortical. A retina pode ser considerada uma extensão do sistema nervoso central. A espessura da retina e da coroide, medidas pela tomografia de coerência óptica (OCT), podem refletir as alterações neurovasculares na migrânea. **Objetivo:** Esse estudo propôs avaliar a relação entre as alterações identificadas nos exames de OCT e angiografia por tomografia de coerência óptica (OCTA) em pacientes com migrânea episódica com aura (MA) e migrânea episódica sem aura (MSA). Os indivíduos foram avaliados quanto a duração e a gravidade da doença, através do questionário *Headache Impact Test-6* (HIT-6), bem como com avaliação cognitiva através do *Montreal Cognitive Assessment* (MoCA). **Métodos:** Trata-se de um estudo transversal no qual 32 olhos de 16 pacientes com MA e 30 olhos de 15 pacientes com MSA foram comparados com 32 olhos de 16 controles sem o diagnóstico de migrânea. As medidas das espessuras da camada de fibras nervosas da retina peripapilar (CFNRp), mácula total, complexo de células ganglionares (CCG), e da espessura da coroide foram avaliadas pela OCT bem como a densidade vascular superficial da mácula pela OCTA. **Resultados:** Diferenças estatisticamente significantes entre os grupos MA, MSA e controle em relação às camadas analisadas pela OCT e OCTA da mácula não foram encontradas. Menores valores de espessura coroide da fóvea e nas regiões superior interna, superior externa, temporal externa e da espessura média foram encontradas em indivíduos com migrânea quando comparados ao grupo controle ($p < 0,05$). A avaliação cognitiva dos pacientes em relação aos controles não determinou diferenças estatisticamente significativas. Entretanto, correlações inversas e estatisticamente significantes foram encontradas entre o tempo de doença e a espessura da mácula total ($p = 0,037$ na espessura média do grupo MSA), da CCG ($p = 0,017$ na espessura média do grupo MSA) e da coroide ($p = 0,039$ na espessura média do grupo MSA), bem como o valor do HIT-6 e a CFNRp ($p = 0,027$ na espessura média do grupo MSA). **Conclusão:** Indivíduos com migrânea, em comparação aos controles, apresentaram uma redução significativa na espessura da coroide. Nossos resultados demonstraram que, quanto maior o tempo de doença, menores são as espessuras da mácula total, da CCG e da coroide. Adicionalmente, a espessura da camada CFNRp apresentou

uma correlação inversa com a incapacidade gerada pela migrânea. Os resultados deste estudo podem contribuir para a compreensão das alterações vasculares que ocorrem na migrânea.

Palavras-chave: migrânea, tomografia de coerência óptica, angiografia por tomografia de coerência óptica, retina, coróide.

ABSTRACT

Introduction: Migraine is recognized as a neurovascular disorder resulting from dysfunction of hypothalamic and brain stem nuclei, with consequent changes in cortical excitability. The retina can be considered an extension of the central nervous system. Retinal and choroidal thickness, measured by optical coherence tomography (OCT), may reflect neurovascular changes in migraine. **Objective:** To evaluate the relationship between the changes identified in OCT and optical coherence tomography angiography (OCTA) in patients with migraine with aura (MA) and migraine without aura (MWA) and the duration and severity of the disease using the *Headache Impact Test-6* (HIT-6) questionnaire and cognitive assessment through the *Montreal Cognitive Assessment* (MoCA). **Methods:** In this cross-sectional study, 32 eyes of 16 patients with MA and 30 eyes of 15 patients with MWA were compared with 32 eyes of 16 healthy age-matched controls. Measurements of the thickness of the peripapillary retinal nerve fiber layer (pRNFL), total macula, ganglion cell complex (GCC), and choroidal thickness were evaluated by OCT as well as the superficial vascular density of the macula by OCTA. **Results:** Statistically significant differences between the groups in relation to the layers analyzed by OCT and OCTA of the macula were not found. Lower choroidal thickness values in the fovea and in the superior internal, superior external, external temporal and average thickness regions were found in individuals with migraine when compared to the control group ($p < 0.05$). The cognitive assessment of patients in relation to controls did not determine statistically significant differences. Statistically significant negative correlations were found between disease duration and total macular thickness ($p = 0.037$; in the average thickness of the MWA group), ganglion cell complex (GCC) thickness ($p = 0.017$; in the average thickness of the MWA group) and choroidal thickness ($p = 0.039$; in the average thickness of the MWA group), as well as the HIT-6 score and the peripapillary retinal nerve fiber layer (pRNFL) thickness ($p = 0.027$; in the average thickness of the MWA group). **Conclusion:** Compared with controls, individuals with migraine showed a significant reduction in choroidal thickness. Our results showed that the longer the disease duration was, the thinner the total macula, GCC and choroidal thickness were. Additionally, the thickness of the pRNFL layer showed an inverse correlation with the disability caused by migraine. The results of this study may contribute to the understanding of the vascular changes in migraine.

Keywords: migraine, optical coherence tomography, optical coherence tomography angiography, retina, choroid.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

- Figura 1 – Fases da Migrânea
- Figura 2 – Ativação do Sistema Trigeminovascular
- Figura 3 – Anatomia do Olho
- Figura 4 – Princípios físicos do funcionamento da OCT
- Figura 5 – Camadas da Retina e Coroide pela OCT
- Figura 6 – Imagem dos capilares da retina pelo OCTA
- Figura 7 – Protocolo *3D Optic Disc Report* da análise da CFNRp
- Figura 8 – Protocolo *3D Macula Report*
- Figura 9 – Representação das camadas internas da retina na mácula obtidas pela OCT
- Figura 10 – Mapas representativos do CCG
- Figura 11 – Representação da camada coróide obtida pela OCT
- Figura 12 – Protocolo de aquisição de imagens da OCTA da mácula

LISTA DE TABELAS

- Tabela 1 – Características clínicas dos pacientes e controles
- Tabela 2 – Valores médios das medidas da espessura da CFNRp e espessura da mácula (em μm) obtidos pela OCT nos pacientes e controles
- Tabela 3 – Valores médios das medidas de CCG nos pacientes e controles
- Tabela 4 – Valores médios das medidas da OCTA mácula (em %) nos pacientes e controles
- Tabela 5 – Valores médios da espessura coroide (em μm) nos pacientes e controles
- Tabela 6 – Principais coeficientes de correlação entre o tempo de doença (em anos) e as camadas do OCT nos pacientes e estratificação dos grupos MA e MSA

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ANOVA	Análise de Variância
AP	Associação Parietal
APOSTEL	<i>Advised Protocol for Optical Coherence Tomography Study Terminology and Elements</i>
CCG	Complexo de Células Ganglionares
CCGR	Camada de Células Ganglionares da Retina
CFNR	Camada de Fibras Nervosas da Retina
CFNRm	Camada de Fibras Nervosas da Retina macular
CFNRp	Camada de Fibras Nervosas da Retina peripapilar
CGRP	Peptídeo Relacionado ao Gene da Calcitonina, do inglês <i>Calcitonin Gene-Related Peptide</i>
CNE	Camada Nuclear Externa
CNI	Camada Nuclear Interna
CPE	Camada Plexiforme Externa
CPI	Camada Plexiforme Interna
CTC	Complexo Trigêminocervical
DCA	Depressão Cortical Alastrante
DV	Densidade Vascular
EP	Epitélio Pigmentar
ETDRS	<i>Early Treatment Diabetic Retinopathy Study</i>
GT	Gânglio Trigeminal
HIT-6	<i>Head Impact Test</i>
IBM	<i>International Business Machines Corporation</i>
ICHD-3	<i>International Classification of Headache Disorders, 3rd edition</i>
MA	Migrânea com Aura
MB	Membrana de Bruch
MLE	Membrana Limitante Externa
MLI	Membrana Limitante Interna
MoCA	<i>Montreal Cognitive Assessment</i>
MSA	Migrânea sem Aura
NSS	Núcleo Salivatório Inferior

OCT	Tomografia de Coerência Óptica, do inglês <i>Optical Coherence Tomography</i>
OCT-DT	Tomografia de Coerência Óptica por Domínio do Tempo
OCT-FV	Tomografia de Coerência Óptica por Fonte de Varredura
OCTA	Angiografia por Tomografia de Coerência Óptica, do inglês <i>Optical Coherence Tomography Angiography</i>
OCTARA	<i>Optical Coherence Tomography Angiography Ratio Analysis</i>
PACAP – 38	Polipeptídeo Hipofisário Ativador da Adenilatociclase – 38 (do inglês <i>Pituitary Adenylate Cyclase-Activating Polypeptide-38</i>)
PB	Parabraquial
SE	Segmento Externo
SI	Segmento Interno
SNC	Sistema Nervoso Central
SPAC	Substância Periaquedutal Cinzenta
SPSS	<i>Statistical Package for the Social Science</i>

LISTA DE SÍMBOLOS

r	Coeficiente de correlação de Pearson
d	d de Cohen
n	Tamanho amostral
t	Teste T Student
μ	Micro
m	Metro

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	16
1.1	FISIOPATOLOGIA DA MIGRÂNEA FASE POR FASE	16
1.1.1	Fase Premonitória ou Pródromo	17
1.1.2	Fase de Aura	17
1.1.3	Fase da Cefaleia	17
1.1.4	Fase de Pós-dromo	20
1.2	ALTERAÇÕES VASCULARES NA MIGRÂNEA	20
1.3	COGNIÇÃO E MIGRÂNEA.....	21
1.4	ANATOMIA DA RETINA E COROIDE.....	21
1.5	OS EXAMES DE OCT E OCTA	22
1.6	ALTERAÇÕES NA RETINA E NA COROIDE OBSERVADAS PELA OCT NA MIGRÂNEA	25
1.7	ALTERAÇÕES VASCULARES NA RETINA OBSERVADAS PELA OCTA NA MIGRÂNEA	26
2	OBJETIVOS	27
2.1	GERAL.....	27
2.2	ESPECÍFICOS.....	27
3	MÉTODOS	28
3.1	DESENHO DO ESTUDO.....	28
3.2	AMOSTRA	28
3.3	AVALIAÇÕES MÉDICAS E APLICAÇÃO DOS QUESTIONÁRIOS.....	28
3.4	CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO.....	29
3.4.1	Inclusão	29
3.4.2	Exclusão	30
3.5	TOMOGRAFIA DE COERÊNCIA ÓPTICA	30
3.5.1	Avaliação da Espessura da CFNRp pela OCT	31
3.5.2	Avaliação da Espessura da Total Mácula pela OCT	32
3.5.3	Avaliação da Espessura do CCG pela OCT	33
3.5.4	Avaliação da Coroide pela OCT	36
3.6	AGIOGRAFIA POR TOMOGRAFIA DE COERÊNCIA ÓPTICA.....	36
3.6.1	Avaliação da Densidade Vascular Macular pela OCTA	37

3.8	ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	38
4	RESULTADOS.....	39
5	DISCUSSÃO.....	46
6	CONCLUSÃO.....	50
	REFERÊNCIAS.....	51
	ANEXO A – Representação do <i>Montreal Cognitive Assessment</i>	56
	(MoCA)	
	ANEXO B – Representação do <i>Head Impulse Test (HIT-6)</i>	57
	ANEXO C – Aprovação do Projeto no Comitê de Ética.....	58

1 INTRODUÇÃO

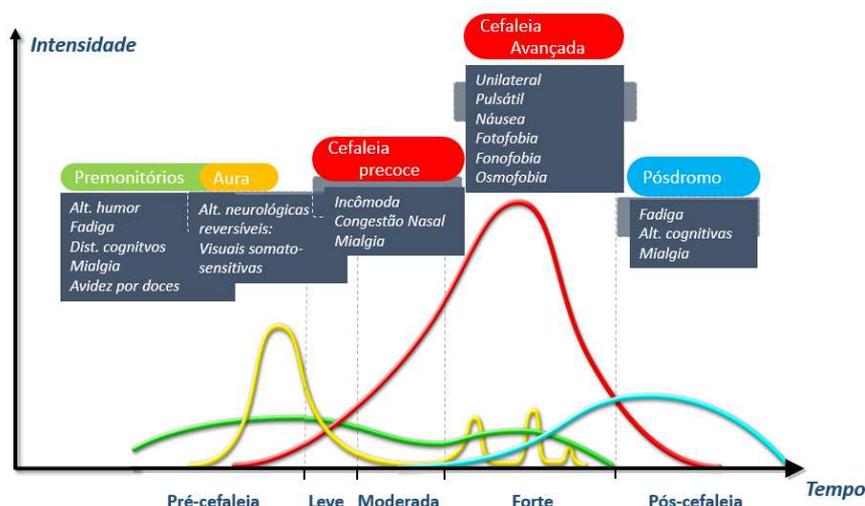
A migrânea é um dos tipos de cefaleia primária mais comuns em toda a população, com prevalência estimada de 15,2% no Brasil (Peres *et al.*, 2019). Além disso, a migrânea representa a segunda causa de incapacidade em todo o mundo e a primeira em indivíduos com menos de 50 anos de idade (Steiner *et al.*, 2018). A Classificação Internacional de Cefaleias, em sua 3ª edição, define a migrânea como um transtorno de cefaleia recorrente caracterizado por ataques que duram de 4 a 72 horas. Classicamente, a cefaleia é unilateral, pulsátil, moderada ou grave em intensidade, agravada pela atividade física de rotina e associada a náuseas ou fotofobia e fonofobia (IHS, 2018).

A migrânea é classificada em dois tipos principais, migrânea com aura (MA) e migrânea sem aura (MSA). A aura é definida como um sintoma neurológico focal e autolimitado que usualmente precede ou acompanha a cefaleia. Está presente em cerca de 15 a 30% das pessoas com migrânea (IHS, 2018).

1.1 FISIOPATOLOGIA DA MIGRÂNEA FASE POR FASE

A migrânea é classicamente caracterizada por quatro fases: premonitória ou pródromo, aura, cefaleia e pós-dromo (Figura 1). A compreensão dos mecanismos fisiopatológicos envolvidos em cada fase da migrânea evoluiu consideravelmente nos últimos anos.

Figura 1 – Fases da Migrânea



Fonte: Adaptado de Cady *et al.* 2002.

1.1.1 Fase Premonitória ou Pródromo

A fase premonitória pode começar até três dias antes da fase de cefaleia e envolve regiões do tronco cerebral, hipotálamo, sistema límbico, e áreas corticais cerebrais. Durante essa fase, os pacientes podem experimentar sintomas como fadiga, alterações de humor, desejos alimentares, bocejo, desconforto no pescoço, distúrbios gastrointestinais e fotofobia (Dodick, 2018). Estudos de neuroimagem funcional mostraram ativação no hipotálamo e conexões importantes deste com áreas cerebrais relacionadas com transmissão da dor durante a fase premonitória, sugerindo que essa região pode desempenhar um papel crucial na facilitação ou amplificação da transmissão da dor (Moulton *et al.*, 2014). Há duas teorias principais que explicam esse mecanismo. A primeira sugere que o aumento do tônus parassimpático ativa os nociceptores localizados nas meninges. A segunda teoria postula que ocorre uma modulação dos sinais nociceptivos provenientes do núcleo caudal do trigêmeo para estruturas supratentoriais que participam do processamento da dor (Dodick, 2018).

1.1.2 Fase de Aura

Cerca de um terço dos pacientes com migrânea experimenta a fase de aura, que consiste em sintomas neurológicos transitórios, duração de minutos, completamente reversíveis, unilaterais, como distúrbios visuais, sensoriais e da linguagem, que geralmente precedem ou acompanham a cefaleia (IHS, 2018). A aura está associada ao fenômeno da depressão cortical alastrante (DCA), descrita como uma onda de despolarização que se autopropaga nas células corticais (neurônios e células da glia), de forma lenta, correlacionada a uma mudança lenta de potencial de corrente contínua resultante de altos níveis de íons de potássio extracelulares e elevados níveis de íons de sódio e cálcio intracelulares. Em seguida, ocorre a inibição da atividade cortical e oligoemia com duração de alguns minutos, o que coincide com o início e sustentação dos sintomas da aura (Dodick, 2018).

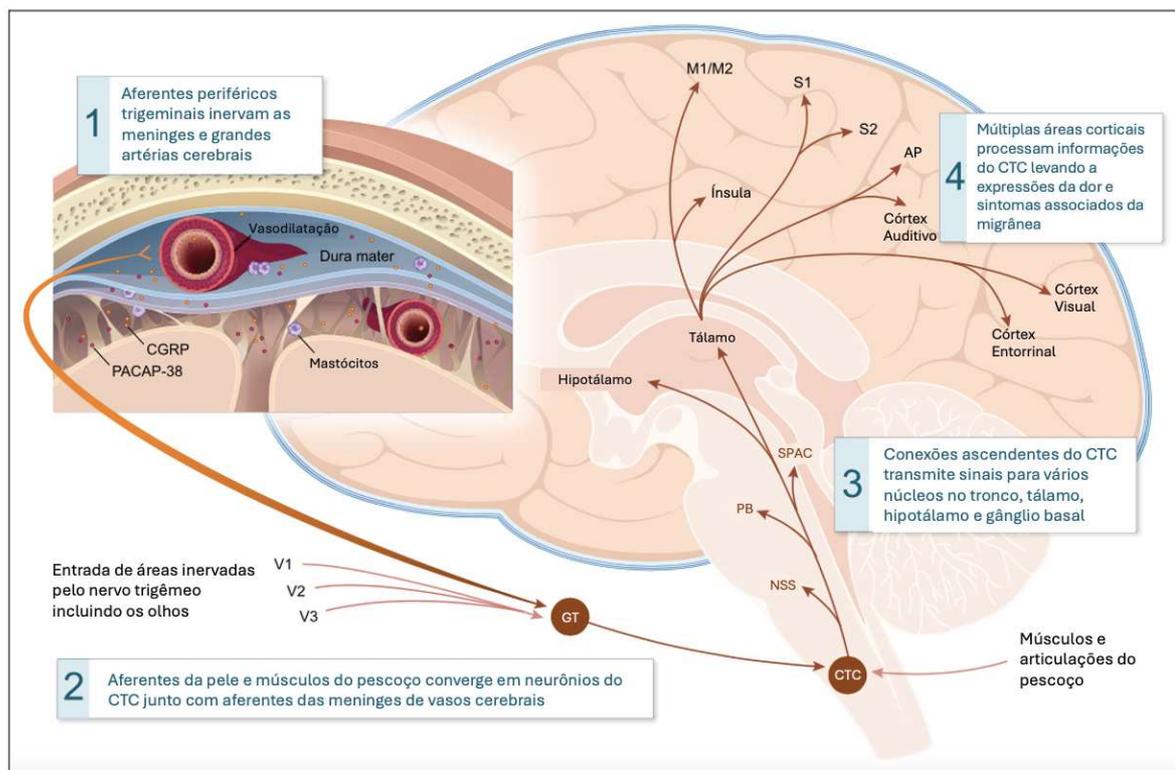
Apesar de ocorrer espontaneamente, a DCA é influenciada por eventos preliminares no cérebro, como a hiperexcitabilidade neuronal. Dessa forma, observa-se que os pacientes que tem aura apresentam um limiar reduzido para despolarização neural. Acredita-se que a DCA possa ativar a nocicepção trigeminal, desencadeando os mecanismos de cefaleia (Frimpong-Manson *et al.*, 2024).

Enquanto a DCA está ligada ao início da MA, ela não parece ter um papel significativo na MSA. Supõe-se que a MSA esteja relacionada apenas a alterações vasculares e a mecanismos neurogênicos que aumentam a sensibilização dos receptores nociceptivos no cérebro (Frimpong-Manson *et al.*, 2024).

1.1.3 Fase de Cefaleia

A fase de cefaleia da migrânea é amplamente aceita como resultante da ativação do sistema trigeminovascular (Figura 2). Receptores periféricos localizados nas meninges e artérias cerebrais enviam estímulos ao gânglio trigeminal pelas aferências do nervo trigêmeo. Aferências provenientes de músculos e articulações do pescoço convergem com aferências do nervo trigêmeo no neurônio de segunda ordem localizado no complexo trigeminocervical. As informações ascendem a diversos núcleos do tronco encefálico e a neurônios de terceira ordem localizados no tálamo e hipotálamo. Por fim, os estímulos nociceptivos periféricos atingem diversas áreas corticais incluindo o córtex somatossensorial, insular, associação parietal, auditivo, motor e visual. Dessa forma, ocorrem as manifestações fenotípicas e sintomas associados da migrânea que envolvem não só a dor em si, mas também alterações cognitivas, fotofobia, fonofobia, osmofobia e alodínea (Dodick, 2018; Ashina, 2020).

Figura 2 – Ativação do Sistema Trigeminovascular



Fonte: Adaptado de Dodick, 2018. AP: Associação parietal; CGRP: Peptídeo relacionado ao gene da calcitonina; CTC: Complexo trigeminocervical; GT: Gânglio trigeminal; M1/M2: Córtex motor; NSS: Núcleo salivatório superior; PACAP-38: Polipeptídeo hipofisário ativador da adenilato ciclase -38; PB: Parabraquial; S1 e S2: Córtex sensitivo; SPAC: Substância periaquedutal cinzenta; V1: Ramo oftálmico do nervo trigêmeo; V2: Ramo maxilar do nervo trigêmeo; V3: Ramo mandibular do nervo trigêmeo.

A ativação dos nociceptores meníngeos transmite estímulos aferentes através de neurônios de primeira ordem, que ao serem ativados, liberam neuropeptídeos vasoativos, como o peptídeo relacionado ao gene da calcitonina (do inglês *calcitonin gene-related peptide*, CGRP) e o polipeptídeo hipofisário ativador da adenilato ciclase - 38 (do inglês *pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide-38*), que induzem reações inflamatórias locais.

A forma pela qual o sistema trigeminovascular é ativado ainda não está totalmente esclarecida. A possível origem periférica está associada com a ativação do neurônio de primeira ordem por mecanismos neuroinflamatórios (como a liberação do CGRP) ou pela DCA. A origem central pode estar relacionada a disfunção dos neurônios de segunda e terceira ordem no tronco encefálico e no diencéfalo (Ashina, 2020).

1.1.4 Fase Pós-dromo

A fase do pós-dromo ocorre até 48 horas após a resolução da cefaleia e pode incluir sintomas como cansaço, dificuldade de concentração e rigidez cervical (IHS, 2018). Estudos de neuroimagem funcional indicam que alterações semelhantes às que ocorrem na fase premonitória também ocorram na fase posdrômica. Além disso, postula-se que a ativação dos núcleos do tronco cerebral leva a ativação de receptores alfa adrenérgicos de vasos, levando a sua vasoconstrição e a redução do fluxo sanguíneo cerebral tanto na fase de cefaleia quanto na fase posdrômica. Outro mecanismo possível é que a DCA se prolongue após a fase de dor e mantém a redução do fluxo sanguíneo e do metabolismo energético cerebrais. Estudos de neuroimagem funcional ainda são necessários para melhor compreensão da DCA na fase do pós-dromo (Qubty; Patniyot, 2020).

1.2 ALTERAÇÕES VASCULARES NA MIGRÂNEA

A migrânea, principalmente com aura, está associada a um maior risco de acidente vascular cerebral isquêmico e, possivelmente, para doenças cardiovasculares (Sacco; Kurth, 2014), o que é justificado, em partes, pelo seu mecanismo neurovascular. Evidências sugerem que de fato ocorram mudanças significativas na função cerebrovascular dos pacientes com migrânea.

Uma revisão sistemática e metanálise publicada em 2021 mostrou que indivíduos com migrânea apresentam um índice de pulsatilidade mais elevado, indicando maior rigidez arterial, e uma responsividade cerebrovascular reduzida à hipercapnia, que indica comprometimento da função vasodilatadora cerebral, especialmente na circulação posterior. Além disso, foi identificado que a velocidade média do fluxo sanguíneo em repouso é maior tanto na circulação cerebral anterior quanto na posterior em pacientes com migrânea (Dzator; Howe; Wong, 2021). Um estudo de caso controle, ao comparar indivíduos jovens com migrânea, com cefaleia tipo tensional e sem cefaleia, indicou maior volume de hiperintensidade na substância branca cerebral e maior número de espaços perivasculares em pessoas com migrânea. Tal achado sugere uma correlação entre migrânea e doença de pequenos vasos cerebrais. Fatores como presença de aura, duração e frequência das crises de cefaleia, idade e nível educacional foram identificados como fatores de risco para

alterações sugestivas de doença de pequenos vasos cerebrais nos indivíduos com migrânea (Zhang; Li; He, 2024).

1.3 COGNIÇÃO E MIGRÂNEA

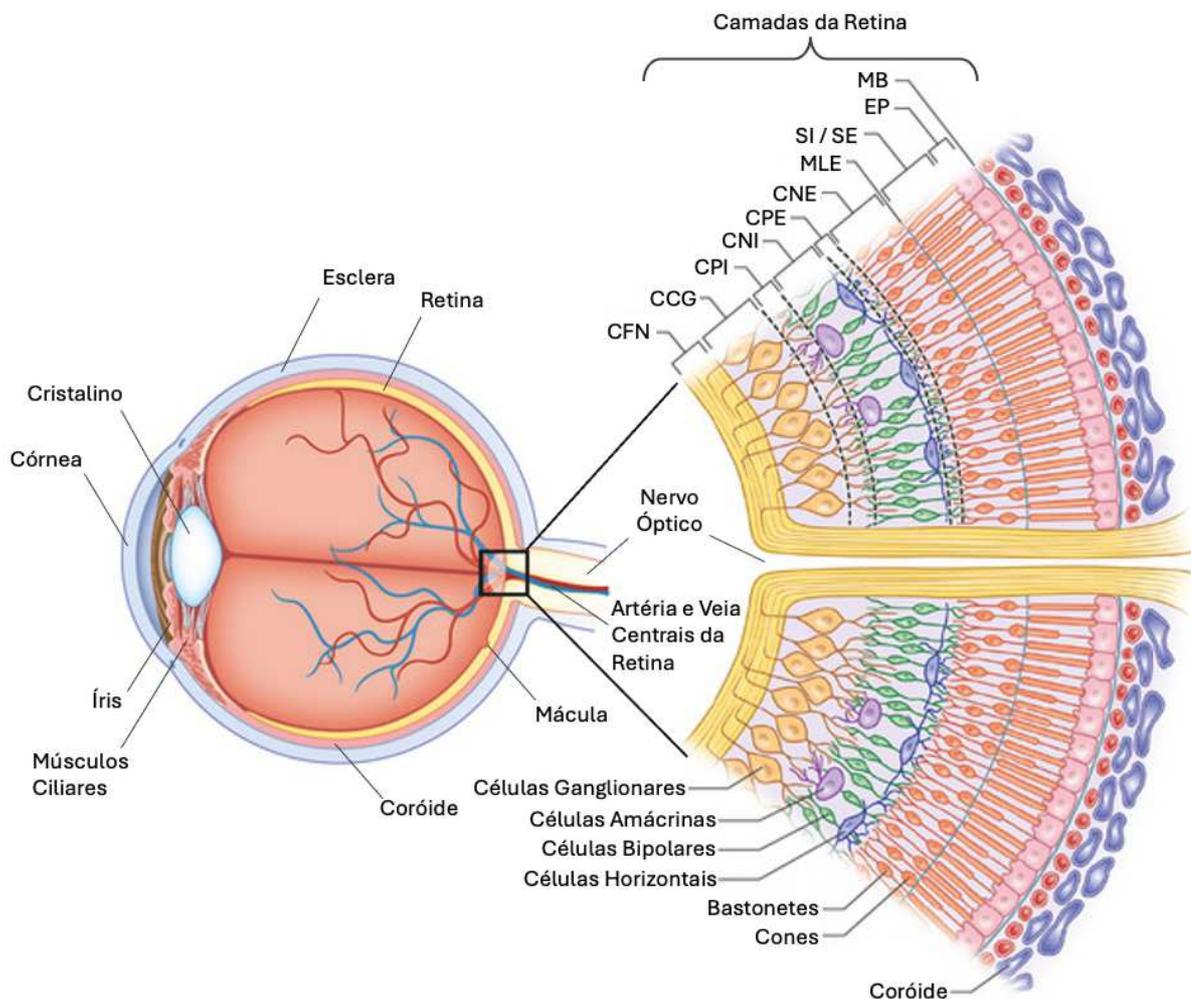
A disfunção cognitiva autolimitada à crise álgica da migrânea é clinicamente relevante e pode estar relacionada ao mecanismo fisiopatológico neurovascular da doença. É descrito prejuízo no desempenho cognitivo durante as fases de cefaleia e posdrômica da migrânea (Ray *et. al.*, 2024). Já as alterações cognitivas interictais são menos consistentes e não há evidências para apoiar que a migrânea aumente o risco de disfunção cognitiva persistente ou de longo prazo (Gil-Gouveia; Martins, 2019). Entretanto, alguns autores descreveram a presença de comprometimento leve das funções executivas associado a duração e gravidade da cefaleia em pacientes com MSA (Carmada *et al.*, 2007).

1.4 ANATOMIA DA RETINA E DA COROIDE

A retina é a camada mais interna do segmento posterior do olho e é composta por neurônios fotorreceptores, os cones e os bastonetes, e células da glia. Tais neurônios captam os estímulos luminosos provenientes do ambiente e os transmitem através do nervo óptico e demais vias neurais para o córtex visual. Dessa forma, as imagens são percebidas pelo cérebro (Nguyen; Patel; Tadi, 2023).

A retina é subdividida em camadas conforme a configuração das células que a compõem (Figura 3). A mácula é a porção da retina onde há maior concentração de células fotorreceptoras tipo cones e, portanto, é a região que proporciona maior acuidade visual. No centro da mácula está a fóvea que é desprovida de vasos sanguíneos. A mácula localiza-se na porção central da retina, temporalmente ao disco óptico, que corresponde à porção intraocular do nervo óptico (Nguyen; Patel; Tadi, 2023).

Figura 3 – Anatomia do olho



Fonte: Adaptado de <https://www.clokoftalmologia.com.br/new/especialidades/retina>. Acesso em 30 de abril de 2024. CFN: Camada de fibras nervosas; CCG: Camadas de células de ganglionares; CPI: Camada plexiforme interna; CNI: Camada nuclear interna; CPE: Camada plexiforme externa; CNE: Camada nuclear externa; MLE: Membrana limitante externa; SI: Segmento interno; SE: Segmento externo; EP: Epitélio pigmentar; MB: Membrana de Bruch.

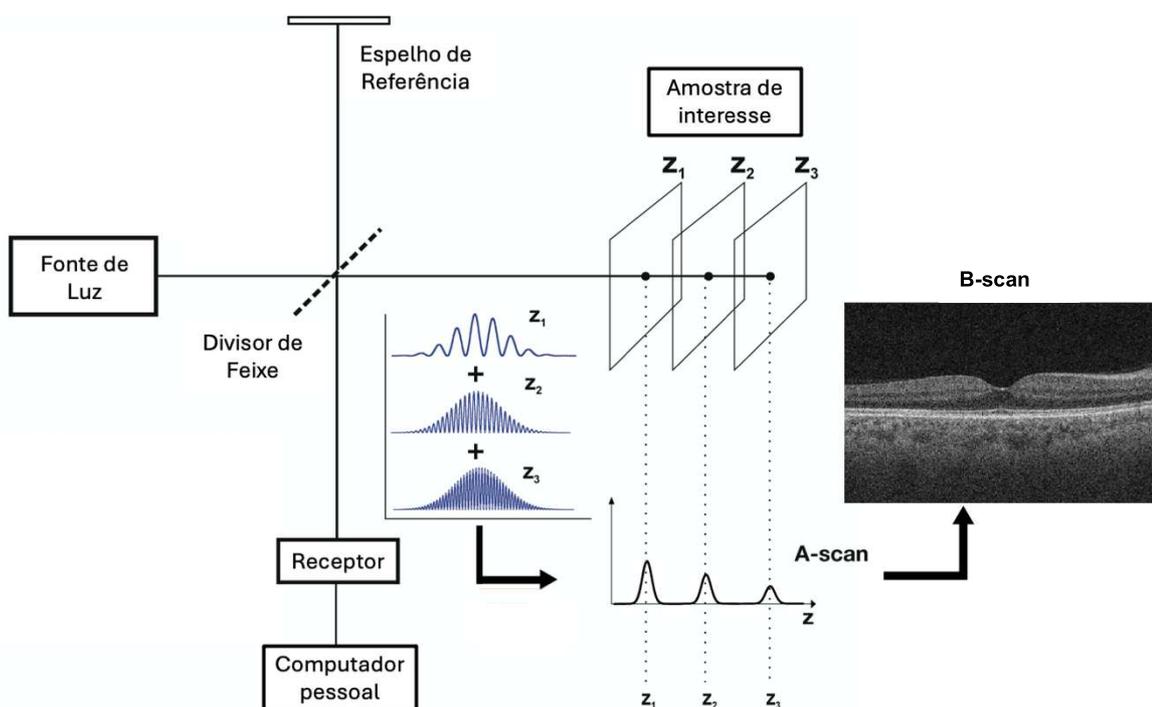
A coróide é a camada externa à retina e é altamente vascularizada, sendo responsável pela irrigação sanguínea das camadas mais externas da retina (Figura 3). As camadas internas da retina são irrigadas por vasos sanguíneos provenientes das artérias e veias centrais da retina e artérias ciliares posteriores longas e curtas, estas são ramos das artérias oftálmicas (Nguyen; Patel; Tadi, 2023).

1.5 OS EXAMES DE OCT E OCTA

O princípio físico básico envolvido na realização da Tomografia de Coerência óptica (do inglês *optical coherence tomography* ou OCT) consiste na emissão de luz

e no conhecimento velocidade da onda luminosa bem como o tempo que a onda leva para ir e voltar até o objeto a ser avaliado. Dessa forma, é calculada a distância entre o objeto e a fonte de luz e é avaliada a refletância desse objeto. Simplificadamente, o sistema de OCT emite uma luz com comprimento de onda na faixa do infravermelho que é dividida em dois feixes, um é direcionada a um espelho de referência e outro para a amostra de interesse. Ambos os feixes são refletidos, recombinados e direcionados a um detector. A interferência entre os dois feixes refletidos é captada por um fotorreceptor. Cada feixe refletido corresponde a uma determinada linha (A-scan) que corresponde a um determinado plano. A associação de vários A-scans, em várias profundidades, gera um B-scan que corresponde a uma secção transversal em duas dimensões da amostra avaliada. (Figura 4) (Suzuki, 2021; Bouma *et al.*, 2022).

Figura 4 – Princípios físicos do funcionamento da OCT

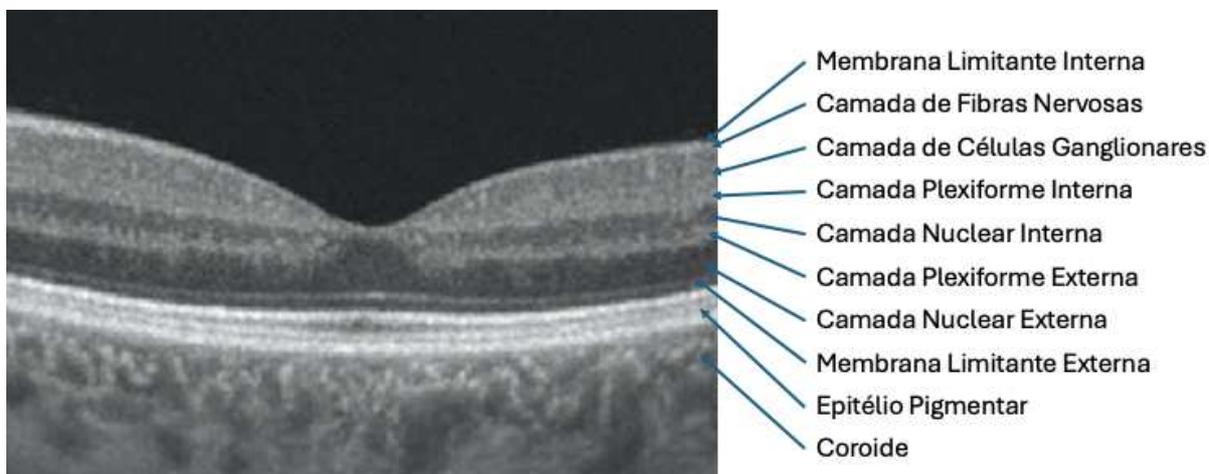


Fonte: Adaptado de Bouma et al., 2022. z_1 , z_2 e z_3 : ondas com profundidades diferentes.

Os aparelhos mais recentes de OCT permitem gerar imagens com resolução de até três micrômetros (μm), sem a necessidade de radiação ionizante (como ocorre nos aparelhos de radiografia e tomografia convencionais). Tais aparelhos podem fornecer até 100 mil A-scans por segundo, o que permite alta definição das imagens (Santos Martins *et al.*, 2023).

Quando utilizada para avaliação da camada posterior dos olhos, a OCT é capaz de discriminar as camadas da retina e a coroide, conforme esquematizado na figura 5.

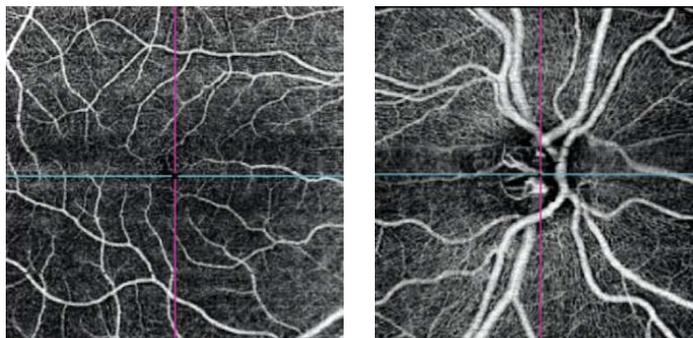
Figura 5 – Camadas da Retina e Coroide pela OCT



Fonte: Elaborado pelo autor (2024).

A angiografia por tomografia de coerência óptica (do inglês *optical coherence tomography angiography* ou OCTA) é um exame que fornece imagens de alta resolução da microvasculatura da retina e da coroide de forma rápida e não invasiva. A OCTA utiliza os princípios físicos da OCT convencional através da aquisição de múltiplos B-scans da mesma região da retina. Uma comparação de cada ponto das imagens é realizada e o aparelho atribui as variações de refletância como pontos em que há movimento. Na retina, os únicos movimentos esperados são do fluxo sanguíneo. Dessa forma, o aparelho gera imagens dos capilares nas camadas da retina (Figura 6) (Suzuki, 2021).

Figura 6 – Imagem dos capilares da retina pelo OCTA



Fonte: Elaborado pelo autor (2024). À direita, plexo vascular superficial do disco óptico. À esquerda, plexo vascular superficial da mácula.

1.6 ALTERAÇÕES NA RETINA E NA COROIDE OBSERVADAS PELA OCT NA MIGRÂNEA

A retina pode ser considerada uma extensão do sistema nervoso central (SNC) uma vez que compartilham a mesma origem embriológica e vascular, além de possuírem semelhanças teciduais estruturais (Cunha *et al.*, 2022). Dada sua semelhança, a espessura das camadas da retina e da coroide medidas pela OCT pode refletir as alterações neurovasculares na migrânea (Lin *et al.*, 2021). De fato, alguns estudos investigaram a associação entre a migrânea e alterações na retina pelo OCT. Há evidências da associação entre mudanças estruturais na espessura da camada de células ganglionares da retina (CCGR), da camada de fibras nervosas da retina (CFNR) peripapilar e macular e da coroide tanto na MA quanto na MSA durante os períodos livres de ataque (Cankaya; Tecellioglu, 2016; Karaca *et al.*, 2016; Acer *et al.*, 2016; Reggio *et al.*, 2017; Abdellatif; Fouad, 2018; Ao *et al.*, 2018). Uma metanálise publicada em 2021 avaliou as alterações na CFNR em pacientes com migrânea e concluiu que a redução dessa camada principalmente nos pacientes com MA é parâmetro significativo na diferenciação desses pacientes (Lin *et al.*, 2021). Adicionalmente, correlações foram estabelecidas entre a gravidade e a duração da migrânea com afinamento de camadas da retina bem como da coroide. A gravidade da migrânea foi descrita como fator de afinamento da CFNRp e da CCGR e a duração da migrânea como fator de redução da espessura da coroide (Martinez; Proupim; Sanchez, 2008; Abdellatif; Fouad, 2018).

1.7 ALTERAÇÕES VASCULARES DA RETINA OBSERVADAS PELA OCTA NA MIGRÂNEA

A OCTA tem sido amplamente utilizada na avaliação de condições associadas a comprometimento vascular ocular e sistêmico e, por esse motivo, seu uso na avaliação de pacientes com migrânea tem ganhado espaço (Ke *et al.*, 2022).

Alguns autores identificaram redução na densidade vascular (DV) e aumento da área avascular foveal em indivíduos migranosos em relação aos controles sem cefaleia (Chang *et al.*, 2017; Hamurcu *et al.*, 2021; Romozzi *et al.*, 2023). Entretanto, outros pesquisadores não encontraram diferenças na DV ao compararem pessoas com MA, MSA e controles saudáveis (Kızıltunç *et al.*, 2020; Dereli Can; Can; Ekici, 2021).

Apesar da migrânea apresentar elevada prevalência e de haver um crescente conhecimento sobre sua fisiopatologia, os critérios de gravidade baseiam-se, principalmente, em critérios clínicos de cronicidade e o impacto gerado pela dor e presença de comorbidades (transtornos neuropsiquiátricos, queixas cognitivas, distúrbios temporomandibulares, abuso de analgésicos, dentre outros). Não há marcadores biológicos fidedignos na migrânea para o diagnóstico e definição de gravidade da doença. Embora já descritas na literatura, as mudanças estruturais na retina na fase interictal da migrânea carece de consistência nos estudos.

2 OBJETIVOS

Os objetivos desse trabalho foram divididos em objetivo geral e específicos, que serão descritos a seguir.

2.1 GERAL

Avaliar a espessura de camadas da retina e da coroide, identificadas pelos exames de OCT e OCTA, em pacientes com migrânea nos subgrupos de MA e MSA, comparando com indivíduos sem migrânea.

2.2 ESPECÍFICOS

Avaliar se há correlação entre:

- Tempo de migrânea com os parâmetros da retina e da coroide medidos pelos exames de OCT e OCTA;
- Incapacidade gerada pela migrânea (avaliada pelo HIT-6) com os parâmetros da retina e da coroide medidos pelos exames de OCT e OCTA;
- Alteração cognitiva (avaliada pelo teste MoCA) na migrânea com os parâmetros da retina e da coroide medidos pelos exames de OCT e OCTA;
- Tempo de migrânea e incapacidade gerada pela mesma (avaliada pelo HIT-6) com alteração cognitiva (avaliada pelo teste MoCA).

3 MÉTODOS

A metodologia pela qual se desenvolveu o estudo está descrita a seguir.

3.1 DESENHO DO ESTUDO

Trata-se de um estudo observacional, transversal, realizado com a aprovação do comitê de ética do Hospital Universitário da Universidade Federal de Juiz de Fora em 11/04/2022 com o CAAE 57756422.0.0000.5133 (Anexo C), de acordo com os princípios da resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde.

3.2 AMOSTRA

Pacientes com migrânea provenientes dos serviços terciários de cefaleias do Hospital Universitário da Universidade Federal de Juiz de Fora, localizado na Zona da Mata, Minas Gerais, e do Hospital Regional de Barbacena, localizado no Campo das Vertentes, Minas Gerais, foram convidados a participar do estudo no período de Agosto de 2022 a Julho de 2023. O grupo controle foi composto por familiares e amigos dos pacientes e dos pesquisadores que não possuíam migrânea, pareadas com os pacientes em sexo, idade e escolaridade. Todos os participantes assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido.

3.3 AVALIAÇÕES MÉDICAS E APLICAÇÃO DOS QUESTIONÁRIOS

Os participantes foram submetidos a avaliação neurológica composta por exame físico completo, exame neurológico completo e avaliação cognitiva através do *Montreal Cognitive Assessment* (MoCA) (Nasreddine *et al.*, 2005). Os portadores de migrânea foram submetidos ao questionário de avaliação do impacto da cefaleia, o *Head Impact Test* (HIT-6) (Kosinski *et al.*, 2003). Ambos os questionários foram aplicados pela mesma pessoa, médica neurologista.

O MoCA (Anexo A) é um teste de rastreio cognitivo que avalia os seguintes domínios da cognição: função executiva, nomeação, memória imediata, atenção, linguagem, abstração, evocação tardia e orientação temporoespacial. O exame foi originalmente desenvolvido para identificação de comprometimento cognitivo leve, por ser mais amplo ao avaliar a função executiva, a qual não é usualmente incluída nos outros testes de triagem cognitiva (Nasreddine *et al.*, 2005) e foi validado para a população brasileira (Memória *et al.*, 2013). O MoCA é composto por 12 itens com a somatória de 30 pontos. O ponto de corte é de 26 pontos. A duração de sua aplicação

vai de dez a 15 minutos. Sofre interferência da escolaridade do paciente, sendo necessário acrescentar um ponto para aqueles que possuem menos de 12 anos de escolaridade. Trata-se de teste adaptado para a população brasileira com bom valor preditivo para identificação do comprometimento cognitivo leve (Cecato *et al.*, 2014).

O questionário HIT-6 (Anexo B) é composto por seis perguntas às quais o paciente tem cinco opções de resposta (nunca, raramente, às vezes, frequentemente, sempre). Cada resposta tem uma pontuação, e o valor final pode variar de 36 a 78. A pontuação de 36 a até 49 indica pouco ou nenhum impacto da cefaleia na rotina do paciente. De 50 a 55, impacto leve. De 56 a 59, impacto substancial. De 60 a 78, grave impacto nas atividades familiares, laborais, escolares e/ou sociais (Kosinski *et al.*, 2003). O questionário HIT-6 foi validado para a população brasileira (Pradela *et al.*, 2021) e demonstrou ser uma ferramenta confiável, de fácil uso e amplamente aplicável na população com migrânea (Shin *et al.*, 2008).

O exame oftalmológico completo foi realizado em todos os participantes do estudo pelo mesmo médico oftalmologista e incluiu medida da acuidade visual corrigida (tabela de Snellen posicionada a cinco metros do paciente), exame refracional, pesquisa das reações pupilares, exame ocular externo, exame de motilidade ocular extrínseca, biomicroscopia do segmento anterior, medida da pressão intraocular e exame fundoscópico.

Os exames de OCT a OCTA foram realizados no Hospital de Olhos de Juiz de Fora também pelo mesmo médico oftalmologista que realizou o exame oftalmológico. Os pacientes com migrânea realizaram os exames no período interictal, ou seja, pelo menos 48h após uma crise de dor.

3.4 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO

Os critérios de inclusão e exclusão para a composição dos grupos pacientes e controle serão descritos a seguir.

3.4.1 Inclusão

- O grupo pacientes foi composto por pessoas com diagnóstico de MA ou MSA de acordo com a Classificação Internacional de Cefaleias, 3ª edição (IHS, 2018);
- O grupo controle foi composto por indivíduos sem migrânea;

- Possuir 60 anos de idade ou menos.

3.4.2 Exclusão

- Presença comprovada de doença neurodegenerativa de qualquer origem;
- Presença comprovada de lesão estrutural do SNC;
- Passado de trauma ocular;
- Presença de sinais atuais ou pregressos de inflamação intraocular, doenças da retina e neuropatias ópticas;
- Presença de miopia ou hipermetropia com mais de 4 dioptrias;
- Presença de astigmatismo com mais de 6 dioptrias;
- Diagnóstico de hipertensão arterial sistêmica;
- Diagnóstico de diabetes melito.
- Recusa em assinar o termo de consentimento livre e esclarecido.

3.5 TOMOGRAFIA DE COERÊNCIA ÓPTICA

A aquisição das imagens retinianas e da coroide foram realizadas durante uma mesma sessão em olhos com midríase medicamentosa em ambiente escuro. O aparelho de tomografia de coerência óptica de alta resolução por fonte de varredura (OCT-FV) (DRI OCT Triton Plus® V.10.11., Topcon Corporation, Tóquio, Japão) foi utilizado.

Para aumentar a colaboração dos pacientes e obter imagens de alta qualidade, a fixação interna disponível no aparelho foi utilizada. O dispositivo empregou um sistema de detecção de imagens por fonte de varredura, capaz de gerar imagens de alta definição com uma velocidade de varredura significativamente maior. Isso resultou em imagens seccionais da retina com resolução até cinco vezes superior à tecnologia anteriormente utilizada: Tomografia de Coerência Óptica por Domínio do Tempo (OCT-DT, Stratus OCT™). A maior resolução e velocidade de varredura permitiram a captura de imagens detalhadas da retina e da coroide, minimizando artefatos causados pelo movimento dos olhos. Dessa forma, foi possível obter imagens segmentares da região macular, da camada de fibras nervosas da retina peripapilar (CFNRp) e da coroide em cada captura do aparelho. Utilizando essas informações, o programa construiu um mapa detalhado da espessura da CFNRp, da região macular e da coroide (Almeida, 2020).

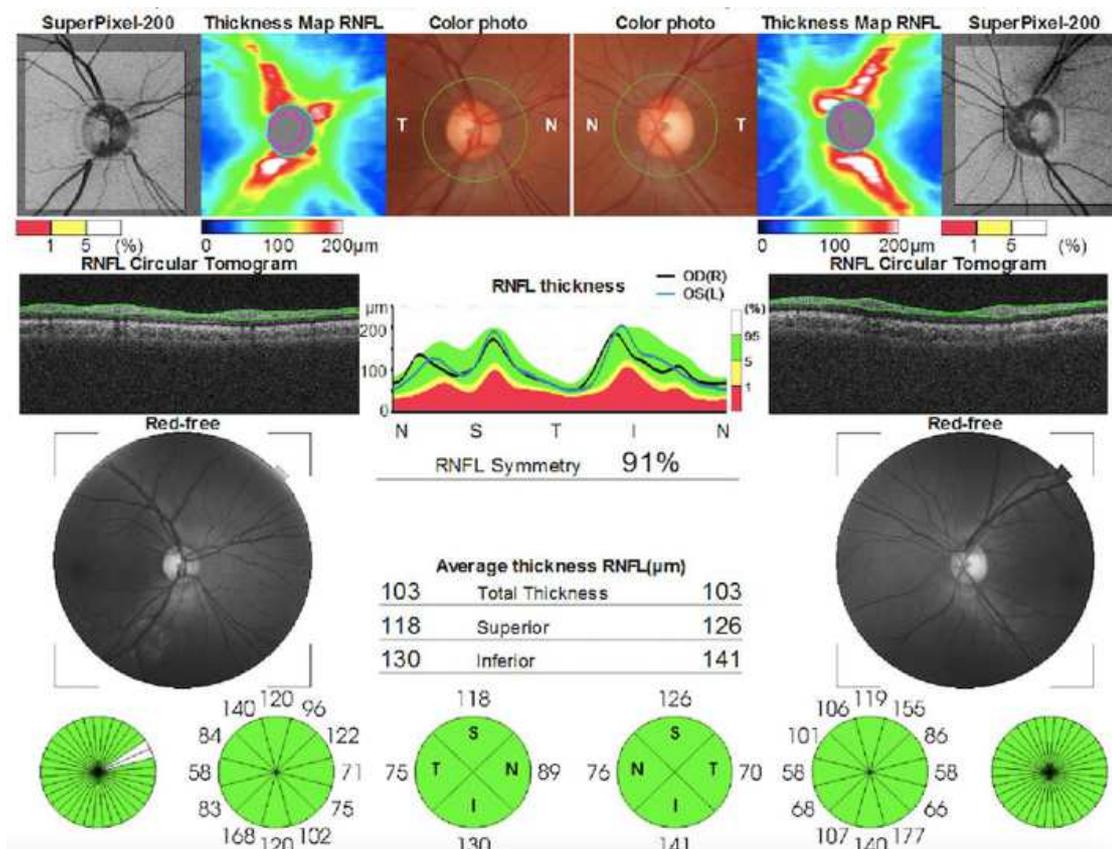
O protocolo tridimensional foi utilizado para capturar imagens de alta resolução do disco óptico e da mácula, em uma sequência padrão que cobre uma área de 7x7 mm na região macular e 6x6 mm na região do disco óptico, com densidade de varredura de 512 x 256 em aproximadamente 2 segundos (100.000 A-scans/segundo). As imagens foram revisadas pelo examinador conforme a qualidade objetiva e subjetiva. O índice de qualidade de imagem deve ser igual ou superior a 60 (sem unidade), de acordo com a recomendação do fabricante. As imagens tridimensionais foram utilizadas para verificar a qualidade e o mapeamento das imagens geradas (Almeida, 2020).

As medidas da espessura da mácula, CFNRp, CCG e coroide foram automaticamente calculadas pelo aparelho.

3.5.1 Avaliação da Espessura da CFNRp pela OCT

O escaneamento de uma área de 6x6 mm foi realizado e um protocolo de análise foi selecionado. Para a análise da CFNRp, o protocolo *3D Optic Disc Report* foi utilizado, que abrange um círculo de 3,4 mm de diâmetro ao redor do disco óptico, dividido em quatro regiões: temporal, superior, inferior e nasal. No estudo, a espessura da CFNRp foi avaliada nas seguintes áreas: quadrante superior (41° - 120°), quadrante inferior (231° - 310°), quadrante nasal (81° - 270°) e quadrante temporal (310° - 41°). Os parâmetros de espessura da CFNRp foram calculados automaticamente por um software existente no aparelho (Figura 7), considerando o olho direito como referência (Almeida, 2020).

Figura 7 - Protocolo *3D Optic Disc Report* da análise da CFNRp



Fonte: Elaborado pelo autor (2023). Protocolo *3D Optic Disc Report* da análise da CFNRp com um círculo de 3,4mm de diâmetro no disco óptico dividido em superior, inferior, nasal e temporal

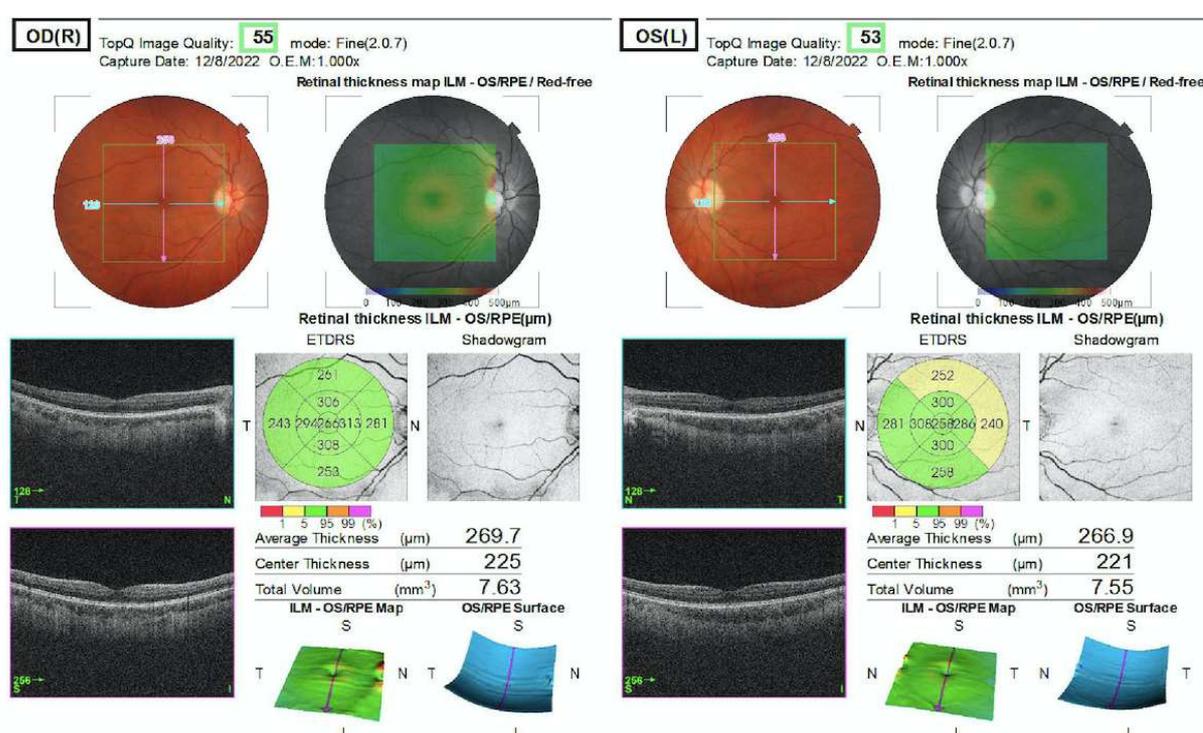
3.5.2 Avaliação da Espessura Total da Mácula pela OCT

A avaliação da espessura macular foi efetuada numa área de 7x7 mm utilizando o protocolo *Fast Macular Thickness Map Analysis*. Este método consiste em análises de nove setores de espessura retiniana, que são plotados em um esquema composto por três círculos concêntricos de um, três e seis milímetros de diâmetro, e duas linhas diagonais que se cruzam na fóvea e se estendem a 45° em relação ao meridiano horizontal. O espaço entre o círculo externo (6 mm) e o círculo intermediário (3 mm) define o anel externo, enquanto o espaço entre o círculo interno (1 mm) e o intermediário define o anel interno. As linhas diagonais segmentam os anéis em quatro setores: superior, inferior, nasal e temporal. Desta forma, o software pré-instalado no dispositivo OCT-FV fornece as medições da espessura retiniana média para cada um dos nove setores: fóvea, temporal interno, superior interno, nasal interno, inferior interno, temporal externo, superior externo, nasal externo e inferior externo. Tal segmentação em nove setores é definida como mapa do *Early Treatment Diabetic*

Retinopathy Study (ETDRS) (Figura 8) (Group ETDRSR, 1991). A média ponderada dessas medições setoriais foi utilizada para calcular a espessura macular média, de acordo com a fórmula a seguir:

Espessura Macular Média = $1,6875 \times [(superior + inferior + nasal + temporal) externo] + 0,5 \times [(superior + inferior + nasal + temporal) interno] + 0,25 \times f\acute{o}vea) / 9$.

Figura 8 - Protocolo *3D Macula Report*



Fonte: Elaborado pelo autor (2023). Protocolo *3D Macula Report* com área escaneada de 7 x 7 mm e mapa com 6mm de diâmetro dividido em nove setores de acordo com o ETDRS. A cor verde está relacionada a valores - OS dentro da normalidade; a cor amarela, menor que 5%; a cor vermelha, menor de 1% comparado com valores de uma população de referência da mesma idade.

3.5.3 Avaliação da Espessura do CCG pela OCT

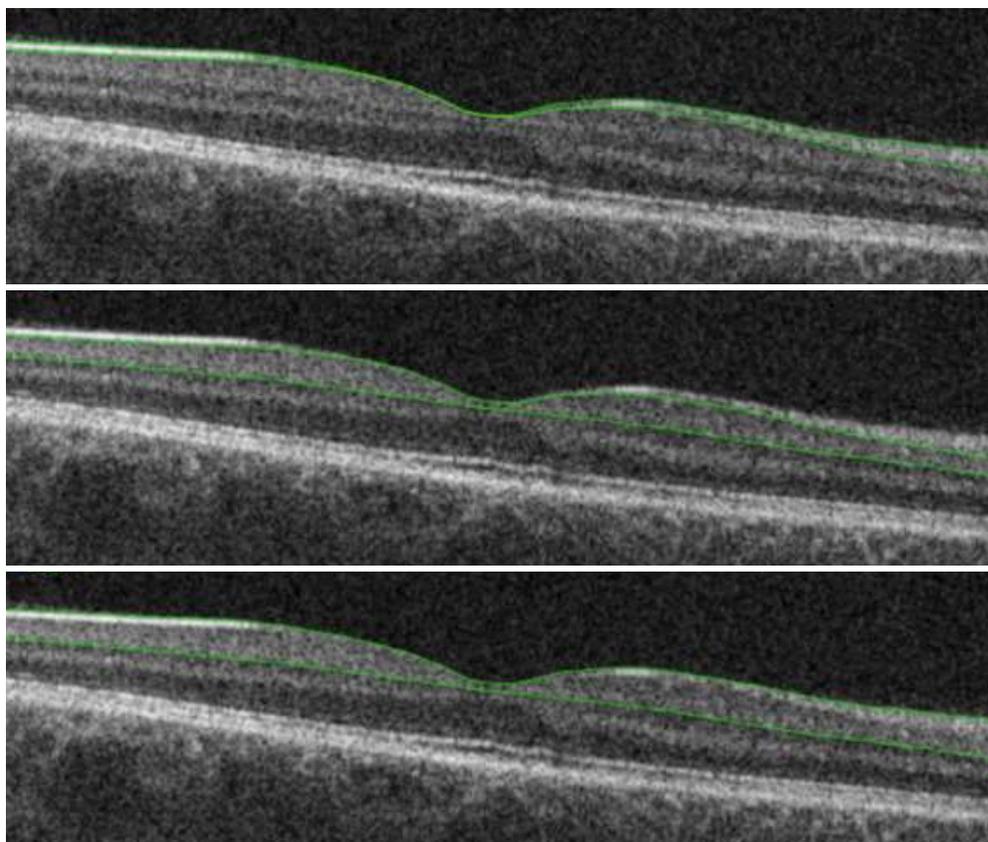
Melhorias recentes na tecnologia de aquisição e análise de imagens da OCT possibilitaram a segmentação e análise separada das camadas da retina. A espessura das camadas internas da retina foi medida com base em três imagens de alta definição da OCT, centralizadas na fóvea, utilizando um padrão de escaneamento quadrado que cobre uma área de 7 x 7 mm com uma densidade de escaneamento de 512 pixels no sentido vertical e 256 pixels no sentido horizontal. O equipamento analisa uma área de 6 x 6 mm centrada na fóvea. Em cada B-scan, os limites anatômicos das camadas internas são automaticamente definidos pelo software. Um examinador experiente

(L.P.C) revisou as imagens definidas automaticamente pelo aparelho para cada escaneamento e repetiu a aquisição da imagem quando erros na delimitação das camadas foram observados, evitando a necessidade de correções manuais (Almeida, 2020).

Registrou-se a espessura média da camada de fibras nervosas da retina macular (CFNRm) somada à espessura média da camada de células ganglionares da retina (CCGR) somadas à camada plexiforme interna (CPI), denominada complexo de células ganglionares (CCG) (Figura 9). Os valores do CCG (em μm) foram registrados em toda a área escaneada de 7 x 7 mm e a análise em um círculo de 6mm de diâmetro, dividido em nove setores de acordo com o ETDRS, excluindo a medida da espessura da fóvea devido à ausência de células ganglionares nesta região (Figura 10). Para o cálculo da média ponderada da espessura do CCG, os valores da fóvea não foram utilizados. Portanto, foi utilizada a seguinte fórmula:

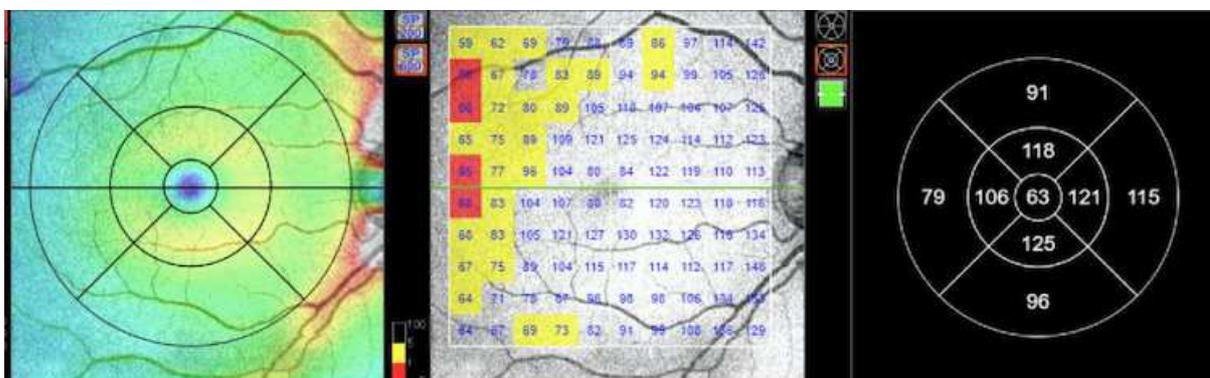
Espessura CCG Média = $1,6875 \times [(\text{superior} + \text{inferior} + \text{nasal} + \text{temporal}) \text{ externo}] + 0,5 \times [(\text{superior} + \text{inferior} + \text{nasal} + \text{temporal}) \text{ interno}] / 8,75$.

Figura 9 – Representação das camadas internas da retina na mácula obtidas pela OCT



Fonte: Elaborado pelo autor (2023). As linhas verdes marcam a delimitação das camadas internas da retina. No painel superior, está representada a CFNRm que fica entre a membrana limitante interna e a CCGR. O painel central representa a CCGR mais a CPI, medida do limite interno da CCGR até o limite externo da CPI. O painel inferior representa as três camadas (CFNRm, CCGR e CPI), correspondendo ao CCG

Figura 10 – Mapas representativos do CCG



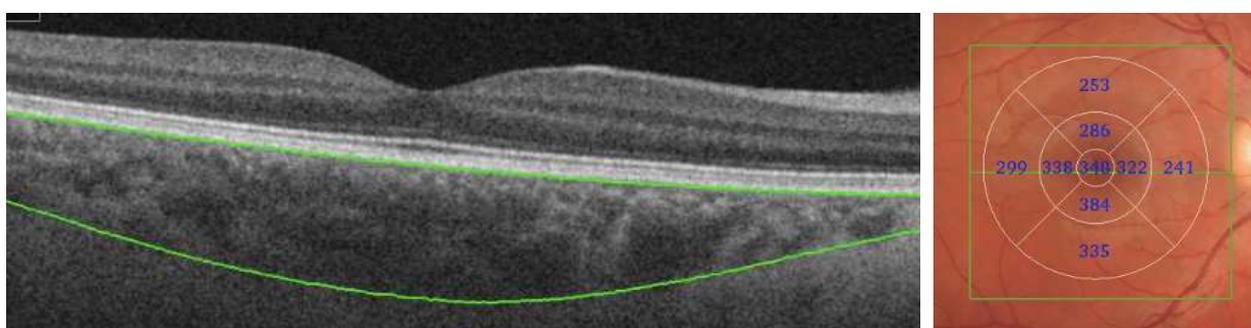
Fonte: Elaborado pelo autor (2023). À direita, mapa de calor da espessura da mácula total. Ao centro, valores da espessura do CCG. A cor amarela está relacionada a valores menores que 5% comparado com valores de uma população de referência da mesma idade, de acordo com o banco de dados do equipamento. A cor vermelha, menor de 1%. À esquerda, mapa com 6mm de diâmetro dividido em nove setores de acordo com o ETDRS.

3.5.4 Avaliação da Coroide pela OCT

O valores da espessura da coróide foram obtidos na região macular. Uma área de 7 x 7mm foi escaneada e a análise realizada em um círculo de 6 mm de diâmetro, dividido em nove setores de acordo com o ETDRS (Figura 11). A média ponderada das medições setoriais foi utilizada para calcular a espessura média da coróide, de acordo com a fórmula a seguir:

Espessura Média Coróide = $1,6875 \times [(\text{superior} + \text{inferior} + \text{nasal} + \text{temporal}) \text{ externo}] + 0,5 \times [(\text{superior} + \text{inferior} + \text{nasal} + \text{temporal}) \text{ interno}] + 0,25 \times \text{fóvea} / 9$.

Figura 11 – Representação da camada coróide obtida pela OCT



Fonte: Elaborado pelo autor (2023). À esquerda, B-scan do OCT da coróide. As linhas verdes marcam a delimitação da camada coróide. À direita, espessura da coróide de acordo com o mapa ETDRS para nove setores (µm).

3.6 ANGIOGRAFIA POR TOMOGRAFIA DE CORÊNIA ÓPTICA

As imagens de OCTA foram obtidas utilizando o mesmo aparelho de OCT-FV (DRI OCT Triton Plus® V.10.11., Topcon, Japão). Para a aquisição e registro das medidas da DV foi utilizada a tecnologia OCTARA™ (Topcon Corporation, Tóquio, Japão), um algoritmo que realiza a detecção de fluxo sanguíneo na superfície da retina e da coróide através do gradiente de movimentação do sangue nos capilares por imagens rapidamente captadas por varreduras do OCT-FV in vivo, sem a necessidade de injeção de contraste. Com essa técnica, é possível diferenciar o plexo vascular superficial e o plexo vascular profundo, localizados na retina, e os coriocapilares localizados na coróide (Stanga *et al.*, 2016).

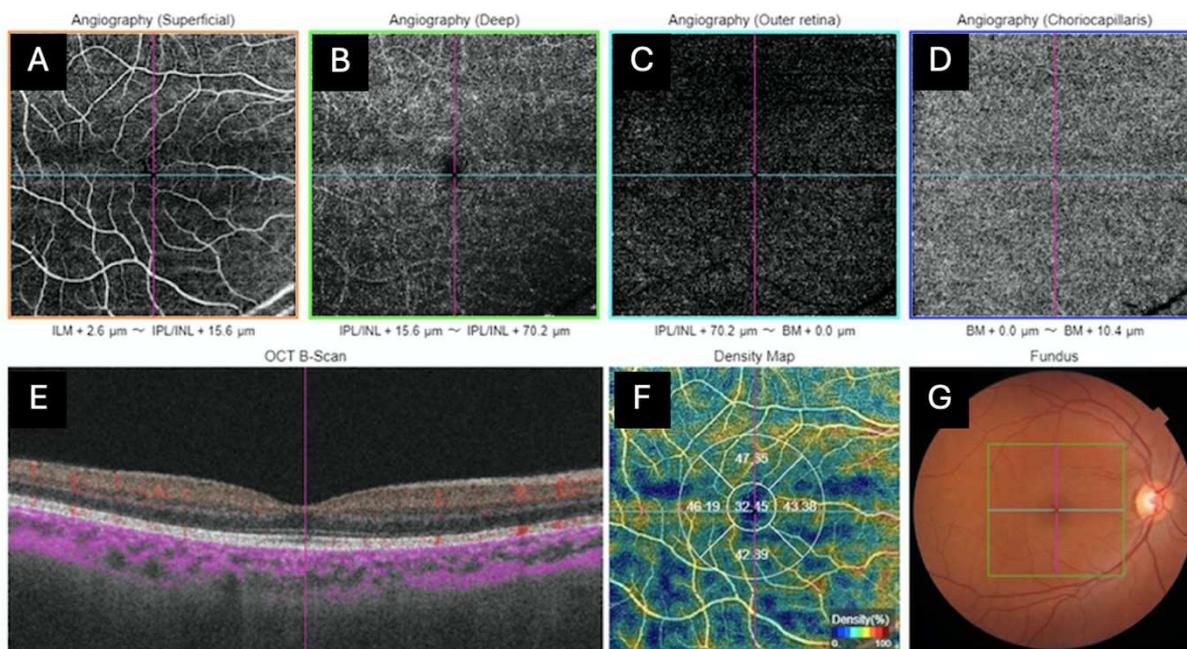
Neste estudo, foram capturadas imagens de 6 x 6 mm centradas na fóvea. Um examinador externo analisou as imagens *en-face* para garantir a ausência de grandes movimentos oculares (definidos como duplicação das bordas das imagens ou

descontinuidades abruptas de grandes vasos retinianos) ou artefatos gerados pelo piscar dos olhos (presença de faixas horizontais pretas na imagem *en-face*), além de assegurar um índice de qualidade de sinal superior a 40. Quando as imagens não eram adequadas, o exame era repetido (Suzuki, 2021).

3.6.1 Avaliação da Densidade Vascular Macular pela OCTA

A segmentação das camadas da retina foi realizada automaticamente pelo software do aparelho (IMAGEnet 6V.1.21.11783), gerando diferentes imagens *en-face*. As imagens do plexo capilar superficial da mácula foram avaliadas e a DV superficial dividida nas regiões central, superior, inferior, nasal e temporal foi registrada sendo os valores expressos em porcentagem (Figura 12). O plexo capilar superficial corresponde à região de 2,6 μm abaixo da membrana limitante interna (MLI) até 15,6 μm abaixo da interface da CPI e a camada nuclear interna (CNI), fornecidas automaticamente pelo software do aparelho. Todas as imagens foram revisadas quanto à centralização e segmentação, sendo corrigidas manualmente em caso de erros (Suzuki, 2021).

Figura 12 – Protocolo de aquisição de imagens da OCTA da mácula



Fonte: Elaborado pelo autor (2023). A: Angiografia do plexo vascular superficial. B: Angiografia do plexo vascular profundo. C: Angiografia da retina externa. D: Angiografia da coriocapilar. E: B-scan do OCT macular. F: Mapa da densidade vascular da camada superficial dividida em 5 regiões (%). G: Fundoscopia com área 6x6 mm ao redor da fóvea.

A média da DV foi calculada como média ponderada considerando a área de cada um dos cinco setores avaliados, conforme a fórmula a seguir:

DV macular média = $[1,5708 \times (\text{superior} + \text{inferior} + \text{nasal} + \text{temporal}) + 0,7854 \times \text{central}] / 5$.

3.7 ANÁLISE ESTATÍSTICA

A estatística descritiva foi realizada usando a média e o desvio-padrão para as variáveis contínuas e proporções para as variáveis categóricas. Para testar a associação entre variáveis categóricas usou-se o teste do Qui-Quadrado ou o teste Exato de Fisher, quando apropriado. A correlação entre as variáveis quantitativas foi avaliada pelo coeficiente de correlação produto-momento de Pearson. Para testar diferenças nos parâmetros da OCT e da OCTA, utilizou-se o teste t de Student para amostras independentes na comparação entre pacientes *versus* controles e a Análise de Variância (ANOVA) de um caminho entre os grupos MA, MSA e controle, seguido pelo teste post-hoc de Tukey. Os pressupostos de normalidade e igualdade de variâncias foram avaliados pelo teste de Kolmogorov e pelo teste de Levene, respectivamente. Nas comparações pareadas de médias, o tamanho do efeito foi avaliado pelo d de Cohen, com a seguinte classificação: pequeno = 0.20–0.49; médio = 0.50–0.79; grande ≥ 0.80 (Cohen, 1992). Todas as análises foram feitas no software IBM SPSS (IBM SPSS Statistics, version 22.0; IBM Corporation), utilizando o valor de $p < 0,05$ para a significância estatística.

4 RESULTADOS

Sessenta e dois indivíduos com migrânea concordaram em participar do estudo. Oito foram excluídos devido a comorbidades clínicas e 16 por terem passado apenas por avaliação neurológica. Seis participantes foram excluídos por terem migrânea crônica. Um participante foi excluído devido à má qualidade das imagens OTC/OCTA. Trinta e um pacientes com migrânea episódica, sendo 15 pacientes com MA e 16 pacientes com MSA, foram incluídos no estudo. Dezoito indivíduos se voluntariaram para participar do grupo controle. Dois foram excluídos devido à presença de catarata no exame oftalmológico e foram encaminhados para tratamento específico. Dezesesseis indivíduos do grupo controle foram avaliados. As características dos pacientes e controles são apresentadas na Tabela 1. Os grupos pacientes e controle não diferiram significativamente quanto a idade, sexo, escolaridade e resultado do MoCA. O mesmo foi observado na estratificação dos pacientes em MA (n = 15) e MSA (n = 16). A maioria dos participantes era do sexo feminino (80,6% dos pacientes e 75,0% dos controles). A média de idade \pm desvio padrão dos portadores de migrânea foi $33,7 \pm 9,7$ anos e dos controles de $33,2 \pm 11,1$ anos ($p = 0,86$).

O valor médio do HIT-6 nos pacientes foi de 62,7 com variação de 51 a 71. O tempo médio de doença foi de 14,6 anos, variando de um a 45 anos.

Tabela 1 – Características clínicas dos pacientes e controles

Variáveis	Categoria	Pacientes (n=31)	Controles (n=16)	p-valor
Idade (anos, média \pm DP)	-	$33,7 \pm 9,7$	$33,2 \pm 11,1$	0,86 ^a
Sexo (n, %)	Feminino	25 (80,6%)	12 (75,0%)	0,65 ^b
	Masculino	6 (19,4 %)	4 (25,0%)	
Escolaridade (anos, média \pm DP)	-	$13,5 \pm 3,7$	$15,2 \pm 4,5$	0,19 ^a
MoCA (média \pm DP)	-	$25,8 \pm 3,4$	$26,6 \pm 2,7$	0,47 ^a
HIT-6 (média \pm DP)	-	$62,7 \pm 5,2$	-	-
Tempo de doença (anos, média \pm DP)	-	$14,6 \pm 11,6$	-	-

DP: Desvio padrão; HIT-6: Headache Impact Test; MoCA: Montreal Cognitive Assessment
^a teste t de Student para amostras independentes; ^b teste do Qui-Quadrado

Fonte: Elaborado pelo autor (2024).

Em relação às medidas da CFNRp e espessura total da mácula, os pacientes e os controles não apresentaram diferenças estatisticamente significantes (Tabela 2). Sob o ponto de vista clínico, de acordo com o tamanho do efeito, as diferenças observadas foram pequenas.

Tabela 2 – Valores médios das medidas da espessura da CFNRp e espessura da mácula (em μm) obtidos pela OCT nos pacientes e controles

Indicador	Olho	Pacientes (n=31)	Controles (n=16)	p-valor ^a	<i>d</i>
CFNRp					
Média ($\mu\text{m} \pm \text{DP}$)	Direito	108,6 \pm 7,1	106,1 \pm 9,7	0,48	0,21
	Esquerdo	107,7 \pm 7,0	105,7 \pm 10,3	0,44	0,23
Superior ($\mu\text{m} \pm \text{DP}$)	Direito	131,8 \pm 11,6	134,1 \pm 16,4	0,57	0,17
	Esquerdo	135,2 \pm 11,7	133,6 \pm 18,8	0,72	0,10
Temporal ($\mu\text{m} \pm \text{DP}$)	Direito	73,9 \pm 9,9	74,7 \pm 9,5	0,78	0,09
	Esquerdo	69,7 \pm 7,8	69,6 \pm 7,9	0,98	0,01
Inferior ($\mu\text{m} \pm \text{DP}$)	Direito	141,4 \pm 13,1	137,1 \pm 13,8	0,30	0,32
	Esquerdo	140,6 \pm 13,4	139,4 \pm 13,1	0,76	0,10
Nasal ($\mu\text{m} \pm \text{DP}$)	Direito	87,1 \pm 12,6	81,4 \pm 12,2	0,14	0,46
	Esquerdo	85,2 \pm 12,4	80,6 \pm 13,0	0,23	0,37
Mácula					
Fóvea ($\mu\text{m} \pm \text{DP}$)	Direito	233,7 \pm 22,8	235,1 \pm 21,8	0,83	0,06
	Esquerdo	234,3 \pm 20,9	235,6 \pm 21,1	0,84	0,06
Temporal interno ($\mu\text{m} \pm \text{DP}$)	Direito	296,1 \pm 16,1	297,6 \pm 14,1	0,75	0,10
	Esquerdo	295,7 \pm 15,7	299,2 \pm 14,2	0,46	0,23
Superior interno ($\mu\text{m} \pm \text{DP}$)	Direito	310,0 \pm 16,0	310,5 \pm 12,5	0,90	0,04
	Esquerdo	311,3 \pm 16,1	313,0 \pm 13,5	0,72	0,11
Nasal interno ($\mu\text{m} \pm \text{DP}$)	Direito	307,3 \pm 17,7	308,9 \pm 14,4	0,75	0,10
	Esquerdo	309,5 \pm 16,8	311,4 \pm 15,1	0,71	0,12
Inferior interno ($\mu\text{m} \pm \text{DP}$)	Direito	305,8 \pm 17,2	307,2 \pm 13,3	0,78	0,09
	Esquerdo	304,2 \pm 16,2	308,3 \pm 12,2	0,37	0,29
Temporal externo ($\mu\text{m} \pm \text{DP}$)	Direito	256,7 \pm 15,8	258,3 \pm 9,0	0,71	0,13
	Esquerdo	254,2 \pm 15,1	260,9 \pm 15,5	0,16	0,44
Superior externo ($\mu\text{m} \pm \text{DP}$)	Direito	273,0 \pm 12,6	275,2 \pm 9,3	0,54	0,20

Nasal externo ($\mu\text{m} \pm \text{DP}$)	Esquerdo	272,2 \pm 14,0	277,6 \pm 11,4	0,19	0,43
	Direito	285,2 \pm 16,5	291,2 \pm 12,5	0,21	0,41
Inferior externo ($\mu\text{m} \pm \text{DP}$)	Esquerdo	287,3 \pm 16,3	291,2 \pm 13,7	0,43	0,26
	Direito	260,4 \pm 13,1	265,2 \pm 9,3	0,20	0,42
Média ($\mu\text{m} \pm \text{DP}$)	Esquerdo	261,2 \pm 12,6	266,8 \pm 10,3	0,13	0,49
	Direito	275,8 \pm 13,5	278,9 \pm 12,6	0,43	0,26
	Esquerdo	275,9 \pm 13,5	280,6 \pm 10,0	0,23	0,40

CFNRp: Camadas de fibras nervosas da retina peripapilar; DP: Desvio padrão; OCT: Tomografia de coerência óptica.

^ateste t de Student para amostras independentes; *d*: tamanho do efeito avaliado pelo *d* de Cohen

Fonte: Elaborado pelo autor (2024).

Em relação às medidas da CCG, diferenças estatisticamente significantes não foram observadas entre os pacientes e os controles (Tabela 3). Sob o ponto de vista clínico, de acordo com o tamanho do efeito, as diferenças observadas foram pequenas.

Tabela 3 – Valores médios das medidas de CCG nos pacientes e controles

Indicador	Olho	Pacientes (n=31)	Controles (n=16)	p- valor ^a	<i>d</i>
CCG					
Fóvea ($\mu\text{m} \pm \text{DP}$)	Direito	48,5 \pm 11,6	47,5 \pm 12,1	0,79	0,08
	Esquerdo	47,3 \pm 11,3	47,8 \pm 10,8	0,89	0,04
Temporal interno ($\mu\text{m} \pm \text{DP}$)	Direito	109,9 \pm 7,0	109,1 \pm 7,9	0,72	0,11
	Esquerdo	108,5 \pm 6,8	107,7 \pm 7,5	0,73	0,11
Superior interno ($\mu\text{m} \pm \text{DP}$)	Direito	121,1 \pm 7,7	118,3 \pm 8,5	0,27	0,34
	Esquerdo	121,2 \pm 7,6	118,2 \pm 7,9	0,22	0,38
Nasal interno ($\mu\text{m} \pm \text{DP}$)	Direito	115,3 \pm 8,5	113,2 \pm 12,0	0,50	0,20
	Esquerdo	116,0 \pm 7,6	115,4 \pm 9,0	0,83	0,06
Inferior interno ($\mu\text{m} \pm \text{DP}$)	Direito	120,9 \pm 8,1	117,2 \pm 9,9	0,18	0,41
	Esquerdo	119,9 \pm 7,6	116,9 \pm 10,0	0,27	0,33
Temporal externo ($\mu\text{m} \pm \text{DP}$)	Direito	95,3 \pm 9,7	94,5 \pm 8,7	0,77	0,09
	Esquerdo	92,5 \pm 8,7	93,8 \pm 9,8	0,64	0,14
Superior externo ($\mu\text{m} \pm \text{DP}$)	Direito	106,7 \pm 7,5	105,6 \pm 6,6	0,60	0,17
	Esquerdo	105,5 \pm 8,0	104,8 \pm 6,5	0,75	0,10
Nasal externo ($\mu\text{m} \pm \text{DP}$)	Direito	118,5 \pm 13,0	119,4 \pm 10,1	0,80	0,08

	Esquerdo	120, 2 ± 10,6	120,3 ± 10,6	0,98	0,01
Inferior externo (µm ± DP)	Direito	104,8 ± 7,1	104,9 ± 6,7	0,82	0,07
	Esquerdo	104,2 ± 6,6	106,1 ± 7,7	0,38	0,26
Média (µm ± DP)	Direito	108,6 ± 6,7	108,0 ± 5,4	0,74	0,11
	Esquerdo	108,1 ± 6,4	108,2 ± 5,4	0,96	0,02

CCG: Complexo de células ganglionares; DP: Desvio padrão

^a teste t de Student para amostras independentes; *d*: tamanho do efeito avaliado pelo *d* de Cohen.

Fonte: Elaborado pelo autor (2024).

Os pacientes e os controles não apresentaram diferenças estatisticamente significantes em relação às variáveis do OCTA da mácula (Tabela 4). Sob o ponto de vista clínico, de acordo com o tamanho do efeito, as diferenças observadas foram pequenas.

Tabela 4 – Valores médios das medidas da OCTA mácula (em %) nos pacientes e controles

Indicador	Olho	Pacientes (n=31)	Controles (n=16)	p-valor ^a	<i>d</i>
OCTA Mácula					
Central (% ± DP)	Direito	21,1 ± 4,7	19,9 ± 3,9	0,40	0,27
	Esquerdo	20,0 ± 4,2	19,9 ± 3,4	0,98	0,01
Superior (% ± DP)	Direito	47,5 ± 2,8	48,2 ± 2,3	0,36	0,29
	Esquerdo	46,8 ± 2,4	47,1 ± 2,8	0,77	0,09
Inferior (% ± DP)	Direito	47,4 ± 3,1	48,2 ± 2,4	0,40	0,28
	Esquerdo	46,4 ± 2,3	46,5 ± 3,0	0,86	0,05
Nasal (% ± DP)	Direito	44,4 ± 3,0	44,4 ± 2,5	0,98	0,01
	Esquerdo	43,9 ± 2,4	44,4 ± 2,1	0,50	0,21
Temporal (% ± DP)	Direito	46,6 ± 1,5	46,0 ± 2,8	0,37	0,26
	Esquerdo	45,4 ± 2,6	45,6 ± 2,3	0,74	0,11
Média ponderada (% ± DP)	Direito	43,6 ± 1,6	43,7 ± 1,7	0,87	0,05
	Esquerdo	42,7 ± 1,5	43,0 ± 1,8	0,62	0,15

DP: Desvio padrão; OCTA: Angiografia por Tomografia de Coerência Óptica.

^a teste t de Student para amostras independentes; *d*: tamanho do efeito avaliado pelo *d* de Cohen.

Fonte: Elaborado pelo autor (2024).

Valores menores na espessura da coroide foram encontrados nas regiões da fóvea, superior interna, temporal externa, superior externa e para a espessura média nos olhos dos pacientes quando comparados ao grupo controle (Tabela 5). As diferenças observadas foram estatisticamente significantes, mas, sob o ponto de vista clínico, o tamanho do efeito variou de pequeno ($d < 0,50$) a médio ($d < 0,80$).

Tabela 5 – Valores médios da espessura coroide (em μm) nos pacientes e controles

Indicador	Olho	Pacientes (n=31)	Controles (n=16)	p- valor ^a	<i>d</i>
Espessura Coroide					
Fóvea ($\mu\text{m} \pm \text{DP}$)	Direito	275,3 \pm 67,3	316,8 \pm 56,2	0,04*	0,67
	Esquerdo	284,8 \pm 66,0	311,9 \pm 67,3	0,19	0,41
Temporal interno ($\mu\text{m} \pm \text{DP}$)	Direito	276,0 \pm 69,1	312,9 \pm 50,5	0,06	0,62
	Esquerdo	285,4 \pm 66,5	310,1 \pm 58,5	0,22	0,39
Superior interno ($\mu\text{m} \pm \text{DP}$)	Direito	272,1 \pm 69,9	321,2 \pm 53,9	0,02*	0,79
	Esquerdo	275,1 \pm 60,8	309,1 \pm 52,1	0,06	0,60
Nasal interno ($\mu\text{m} \pm \text{DP}$)	Direito	259,2 \pm 65,1	287,6 \pm 56,8	0,15	0,47
	Esquerdo	258,7 \pm 61,3	291,5 \pm 58,4	0,08	0,55
Inferior interno ($\mu\text{m} \pm \text{DP}$)	Direito	270,9 \pm 77,3	300,3 \pm 58,6	0,19	0,43
	Esquerdo	280,3 \pm 75,0	312,4 \pm 69,3	0,16	0,44
Temporal externo ($\mu\text{m} \pm \text{DP}$)	Direito	258,7 \pm 68,4	297,6 \pm 46,5	0,03*	0,68
	Esquerdo	263,0 \pm 63,0	291,7 \pm 45,9	0,11	0,53
Superior externo ($\mu\text{m} \pm \text{DP}$)	Direito	269,7 \pm 61,1	311,3 \pm 48,8	0,02*	0,76
	Esquerdo	276,4 \pm 63,7	309,4 \pm 49,7	0,08	0,58
Nasal externo ($\mu\text{m} \pm \text{DP}$)	Direito	209,3 \pm 54,1	239,2 \pm 54,6	0,08	0,55
	Esquerdo	213,3 \pm 59,3	240,1 \pm 59,3	0,15	0,45
Inferior externo ($\mu\text{m} \pm \text{DP}$)	Direito	260,9 \pm 70,7	296,8 \pm 65,3	0,10	0,53
	Esquerdo	265,8 \pm 59,8	289,5 \pm 71,3	0,23	0,36
Média ponderada $\mu\text{m} \pm \text{DP}$	Direito	254,7 \pm 57,7	291,3 \pm 45,7	0,03*	0,71
	Esquerdo	259,7 \pm 54,8	288,6 \pm 52,1	0,09	0,54

^ateste t de Student para amostras independentes; *d*: tamanho do efeito avaliado pelo *d* de Cohen; * diferenças estatisticamente significantes ($p < 0,05$). DP: Desvio padrão.

Fonte: Elaborado pelo autor (2024).

Na estratificação e comparação dos pacientes MA e MSA com os controles, de acordo com a ANOVA, diferenças estatisticamente significantes entre os grupos não

foram encontradas em relação às variáveis do OCT (CFNRp, mácula total, CCG e coroide), bem como da OCTA da mácula ($p > 0,05$).

Na análise de correlações, foi observada uma correlação positiva e estatisticamente significativa entre o tempo de doença e o HIT-6 ($r = 0,37$; $p = 0,039$; $n = 31$), sendo mais forte nos pacientes com MA ($r = 0,64$; $p = 0,01$; $n = 15$) e não significativa nos pacientes com MSA ($r = 0,14$; $p = 0,61$; $n = 16$). Tempo de doença e HIT-6 correlacionado com a variável MoCA não obteve significância estatística ($p > 0,05$). Na tabela 6 estão apresentadas as principais correlações observadas entre o tempo de doença e as camadas do OCT. Correlações negativas e estatisticamente significantes foram observadas entre o tempo de doença e as camadas espessura total da mácula, CCG e espessura da coroide, sendo estas correlações mais fortes nos pacientes MSA.

Tabela 6 – Principais coeficientes de correlação entre o tempo de doença (em anos) e as camadas do OCT nos pacientes e estratificação dos grupos MA e MAS (valor de p em parênteses)

Parâmetros da OCT	Olho	Pacientes (n=31)	MSA (n=16)	MA (n=15)	
		Tempo de Doença			
Espessura da Mácula Total	Temporal interna	Direito	-0,27 (0,142)	-0,45 (0,077)	0,02 (0,952)
		Esquerdo	-0,23 (0,215)	-0,47 (0,068)	0,12 (0,673)
	Superior interna	Direito	-0,20 (0,273)	-0,44 (0,087)	0,17 (0,541)
		Esquerdo	-0,21 (0,253)	-0,49 (0,054)*	0,20 (0,468)
	Nasal externa	Direito	-0,38 (0,035)*	-0,51 (0,045)*	-0,22 (0,420)
		Esquerdo	-0,39 (0,028)*	-0,61 (0,013)*	-0,12 (0,667)
	Superior externa	Direito	-0,28 (0,128)	-0,53 (0,033)*	0,05 (0,872)
		Esquerdo	-0,42 (0,019)*	-0,64 (0,008)*	-0,19 (0,489)
	Média	Direito	-0,27 (0,135)	-0,46 (0,073)	-0,02 (0,929)
		Esquerdo	-0,32 (0,081)	-0,52 (0,037)*	-0,06 (0,819)
CCG	CFNRm	Direito	-0,12 (0,527)	-0,51 (0,042)*	0,33 (0,225)
		Esquerdo	-0,07 (0,699)	-0,51 (0,045)*	0,42 (0,118)
	Superior Interno	Direito	-0,21 (0,249)	-0,46 (0,071)	0,12 (0,673)
		Esquerdo	-0,37 (0,039)*	-0,56 (0,023)*	-0,25 (0,358)
	Superior Externo	Direito	-0,60 (0,000)*	-0,75 (0,001)*	-0,44 (0,100)
		Esquerdo	-0,21 (0,252)	-0,33 (0,212)	-0,07 (0,797)

	Nasal	Direito	-0,27 (0,134)	-0,54 (0,030)*	0,05 (0,847)
	Externo	Esquerdo	-0,34 (0,061)	-0,59 (0,017)*	-0,05 (0,847)
	Média	Direito	-0,27 (0,134)	-0,39 (0,133)	-0,16 (0,559)
		Esquerdo	-0,40 (0,027)*	-0,57 (0,021)*	-0,21 (0,447)
Espessura Coroide	Temporal	Direito	-0,30 (0,101)	-0,25 (0,356)	-0,38 (0,156)
	Externo	Esquerdo	-0,39 (0,029)*	-0,49 (0,056)	-0,29 (0,297)
	Superior	Direito	-0,21 (0,215)	-0,33 (0,209)	-0,14 (0,618)
	Externo	Esquerdo	-0,19 (0,296)	-0,35 (0,183)	-0,04 (0,892)
	Inferior	Direito	-0,27 (0,146)	-0,38 (0,145)	-0,17 (0,548)
	Externo	Esquerdo	-0,32 (0,083)	-0,52 (0,039)*	-0,09 (0,739)
	Média	Direito	-0,27 (0,142)	-0,45 (0,077)	0,02 (0,952)
		Esquerdo	-0,23 (0,215)	-0,47 (0,068)	0,12 (0,673)

* diferenças estatisticamente significativas ($p < 0,05$).

CFNRp: Camada de fibras nervosas da retina peripapilar. CFNRm: Camada de fibras nervosas da retina macular. CCG: complexo de células ganglionares. MA: Migrânea com aura. MSA: Migrânea sem aura. OCT: Tomografia de Coerência Óptica.

Fonte: Elaborado pelo autor (2024).

Na análise da relação entre HIT-6 e as medidas de espessura do OCT, verificou-se uma correlação negativa estatisticamente significativa na média e na região superior da CFNRp. Na média, tal correlação se deu tanto no olho direito ($r = -0,55$) quanto no olho esquerdo ($r = -0,54$), porém, não houve significância entre os grupos MSA e MA ($p > 0,05$). Na região superior, tanto no olho direito ($r = -0,45$) quanto no olho esquerdo ($r = -0,39$), a correlação foi significativa, sendo mais forte no grupo MSA (olho direito: $r = -0,62$; olho esquerdo: $r = -0,58$).

5 DISCUSSÃO

A associação entre alterações nas espessuras das camadas da retina e da coroide em pacientes com migrânea tem sido estudada há quase duas décadas. No presente estudo, diferenças estatisticamente significantes em relação às medidas da CFNRp, mácula total, CCG e DV macular nos exames obtidos pelo OCT e OCTA não foram encontradas na comparação dos indivíduos com migrânea episódica aos controles. Por outro lado, em relação à espessura da camada coroide, identificamos uma redução significativa na fóvea, nas camadas superior interna, temporal externa, superior externa e na espessura média quando comparados ao grupo controle.

Tais resultados foram, em parte, diferentes dos estudos progressos, uma vez que Lin e colaboradores mostraram através de uma metanálise em 2021 que a CFNRp de pacientes com MA é mais fina do que em pessoas sem cefaleia (Lin *et al.*, 2021). Adicionalmente, foi observado que tanto os pacientes com MA quanto aqueles com MSA apresentaram redução da espessura da CFNRp em comparação com indivíduos saudáveis (Ekinci *et al.*, 2014; Abdellatif; Fouad, 2018). A espessura da CCGR também estava reduzida durante a fase interictal em pacientes com migrânea. Tanto os pacientes com MSA quanto com MA mostraram redução da espessura da CCGR em comparação com os pacientes do grupo controle (Acer *et al.*, 2016; Ao *et al.*, 2018). Entretanto, de forma similar ao presente estudo, Taşlı e Ersoy não encontraram diferenças entre a CFNRp, o CCG e a espessura macular total ao compararem indivíduos com migrânea sem aura e controles saudáveis (Taşlı; Ersoy, 2020). Além disso, um estudo populacional na Finlândia, envolvendo 375 indivíduos com migrânea e 1489 controles, não evidenciou diferenças significativas entre indivíduos com migrânea e saudáveis nas medidas de espessura da CFNRp, mácula e CCGR – CPI (Ristioja *et al.*, 2023). De forma similar, Lamparter e colaboradores, ao avaliarem 1973 pessoas, não encontraram correlações significativas entre a presença de migração e alterações na espessura da CFNRp (Lamparter *et al.*, 2018).

Em relação a espessura da coroide, a maioria dos estudos com OCT realizados em pacientes com migrânea revelaram um afinamento significativo dessa camada. Por se tratar de uma camada altamente vascularizada, a coroide pode refletir o mecanismo fisiopatológico neurovascular da migrânea (Gouravani *et al.*, 2023). Existem evidências eletrofisiológicas da ativação direta de neurônios trigeminovasculares durante uma crise de enxaqueca (Zhang *et al.*, 2011). Sabe-se

que a inervação sensitiva do olho é proveniente do ramo oftálmico do nervo trigêmeo (Dadaci *et al.*, 2014). Dessa forma, a coroide pode ser considerada uma aferência do sistema trigeminoautônômico (Ao *et al.*, 2018). De fato, ao compararmos pacientes com migrânea com controles, a espessura da coroide foi significativamente menor, assim como previamente observado por outros autores e em uma metanálise envolvendo estudos observacionais (Gouravani *et al.*, 2023). Entretanto, essa diferença não se manteve ao realizarmos a estratificação dos pacientes em MA e MSA. Tal constatação pode ser justificada pelo fato da fase álgica da migrânea estar associada a ativação do sistema trigeminovascular por neurônios nociceptivos periféricos, sendo que a maioria dos ataques de dor da migrânea não são precedidos por aura (Dodick, 2018). Portanto, tal ativação e consequente alteração vascular seria proporcional a ocorrência e intensidade dos ataques de dor e não a presença de aura. Por esse motivo, foi identificada uma correlação negativa e significativa entre tempo de doença e afilamento da coroide em nosso estudo. Resultados semelhantes foram descritos por Abdellatif e Foud (Abdellatif; Fouad, 2018).

Adicionalmente, identificamos uma correlação inversa e significativa entre tempo de doença e espessura da mácula total e do CCG. Pode-se sugerir que quanto maior a duração da migrânea, maior a ativação do sistema trigeminovascular e maior a vasoconstrição, afetando não só a coroide, mas também a mácula e o CCG por oligoemia prolongada (Abdellatif; Fouad, 2018).

No que se refere a avaliação da incapacidade da migrânea (quantificada pelo questionário HIT-6), observamos uma correlação estatisticamente significativa com o afilamento da CFNRp na região superior e na média. Isso está de acordo com estudos prévios, como o de Martinez e colaboradores que relataram uma correlação inversa entre a espessura da CFNRp e a gravidade da migrânea (Martinez; Proupim; Sanchez, 2008). Da mesma forma, Abdellatif e Fouad observaram que a gravidade da migrânea teve importante influência no afilamento da CFNRp e da CCG (Abdellatif; Fouad, 2018). Avaliar a incapacidade gerada pela cefaleia é uma ferramenta útil aos médicos para melhor direcionamento terapêutico do paciente. O questionário HIT-6 demonstrou ser uma ferramenta confiável, de fácil uso e amplamente aplicável na população com migrânea (Shin *et al.*, 2008).

Sabe-se que a migrânea, principalmente com aura, é um fator de risco para acidente vascular isquêmico e doenças cardiovasculares (Sacco; Kurth, 2014), o que

é justificado em partes pelo seu mecanismo neurovascular. Estudos prévios demonstraram a redução da DV peripapilar e macular bem como o aumento da zona avascular da fóvea em pacientes com MA (Chang *et al.*, 2017; Hamurcu *et al.*, 2021; Romozzi *et al.*, 2023). Entretanto, é possível que as alterações microvasculares na retina sejam encontradas somente quando dano neuroaxonal esteja presente na migrânea. Conforme demonstrado por outros autores (Suzuki *et al.*, 2020; Ugurlu *et al.*, 2023), a redução da CFNR e do CCG (que estão associados a dano neuroaxonal) tem forte correlação com a redução da DV. Dessa forma, espera-se que a redução na DV ocorra quando há redução significativa na CFNR e CCG, o que de fato ocorreu nos trabalhos prévios (Chang *et al.*, 2017; Hamurcu *et al.*, 2021; Romozzi *et al.*, 2023). Tal achado pode estar associado ao tempo de doença e a gravidade da migrânea, conforme demonstrado pelos os resultados do nosso estudo e de outros autores (correlação inversa entre tempo de doença e espessura da CCG e gravidade da doença e espessura da CFNRp) (Abdellatif; Fouad, 2018; Martinez; Proupim; Sanchez, 2008). Em contrapartida, a redução na espessura na coroide foi significativa, o que sugere que as alterações nessa camada altamente vascularizada sejam mais precoces nesses pacientes e ocorram mesmo na ausência de dano neuroaxonal.

Existem diferenças anatômicas e vasculares entre as camadas da retina e da coroide. É sabido que mecanismos autorregulatórios estão presentes na circulação da retina e ausentes na coroide. Tais mecanismos são responsáveis por manter a estabilidade do fluxo sanguíneo na retina a despeito de alterações perfusionais de origem sistêmica. Por não possuir a autorregulação, a coroide fica mais susceptível a mudanças na perfusão sanguínea. Uma justificativa adicional para que nosso estudo não tenha encontrado diferenças na espessura das camadas da retina bem como alteração na DV macular é que os mecanismos de autorregulação retinianos tenham compensado a oligoemia decorrente das crises repetidas de migrânea. A coroide, por sua vez, teve sua espessura reduzida por ser influenciada pela redução do fluxo sanguíneo (Kızıltunç, 2020).

Os dados conflitantes sobre a espessura da camada retiniana e a DV macular entre os estudos podem ser motivados por diferenças nas populações estudadas (MA vs. MSA, migrânea episódica vs. crônica), bem como pelas características da migrânea nessas populações (frequência e intensidade dos ataques, duração da migrânea), bem como pelas características sociodemográficas dos grupos estudados.

Além disso, as características técnicas dos exames de OCT e OCTA podem influenciar os diferentes achados.

O presente estudo teve algumas limitações. O pequeno tamanho da amostra e o envolvimento de apenas dois centros de pesquisa estão associados a erros do tipo II. Seu desenho transversal é incapaz de inferir causalidade entre alterações da retina e da coroide e migrânea. Futuros estudos multicêntricos e longitudinais devem ser realizados para estabelecer o verdadeiro significado das alterações detectadas pela OCT e OCTA nesta população de pacientes.

6 CONCLUSÃO

Os achados do presente estudo demonstram que as alterações da espessura da coroide estão presentes em pacientes com migrânea e que estas podem refletir as alterações microvasculares fisiopatogênicas secundárias presentes na doença. Além disto, é possível que a doença nas suas formas mais graves e avançadas possa levar secundariamente a um maior comprometimento das espessuras das camadas da retina e coroide. Estudos futuros multicêntricos e longitudinais são necessários para estabelecer real significância das alterações detectadas pela OCT e OCTA nessa população.

REFERÊNCIAS

- ABDELLATIF, M. K.; FOUAD M. M., Effect of duration and severity of migraine on retinal nerve fiber layer, ganglion cell layer, and choroidal thickness. **Eur J Ophthalmol**, 28(6): p. 714-721. 2018. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29566545/>. Acesso em: 20 de out.2023.
- ACER, S. *et al.* Ocular pulse amplitude and retina nerve fiber layer thickness in migraine patients without aura. **BMC Ophthalmol**, 16: p. 1. 2016. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4698917/> . Acesso em 07 de mai. 2024.
- AO, R. *et al.* Altered Retinal Nerve Fiber Layer Thickness and Choroid Thickness in Patients with Migraine. **Eur Neurol**.80(3-4):130-137. 2018. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30423582/>. Acesso em 08 de abr. 2024.
- ALMEIDA, A. L. M. **Correlação entre o déficit cognitivo e a perda neural retiniana avaliada pela tomografia de coerência óptica em pacientes com comprometimento cognitivo leve**. 2019. Tese (Doutorado em Oftalmologia) - Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2020.
- ASHINA, M. Migraine. **N Engl J Med** 383;19. November 5, 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33211930/>. Acesso em 20 de mar. 2024.
- BOUMA B. E. *et al.* Optical coherence tomography. **Nat Rev Methods Primers**. 2:79. 2022. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36751306/>. Acesso em 01 de jun. 2024.
- CAMARDA, C. *et al.* Interictal executive dysfunction in migraineurs without aura: relationship with duration and intensity of attacks. **Cephalalgia**. 27(10):1094-100. Out. 2007. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17711495/>. Acesso em: 05 de nov. 2023.
- CANKAYA, C., TECELLIOGLU, M. Foveal Thickness Alterations in Patients with Migraine. **Med Arch**,. 70(2): p. 123-6. 2016. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27147787/>. Acesso em 08 de fev. 2024.
- CECATO, J. F. *et al.* Poder preditivo do MoCa na avaliação neuropsicológica de pacientes com diagnóstico de demência. **Rev bras geriatr gerontol**. 17(4):707–19. Out. 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/1809-9823.2014.13123>. Acesso em 05 de nov. 2023.
- CHANG, M. Y. *et al.* Foveal and Peripapillary Vascular Decrement in Migraine With Aura Demonstrated by Optical Coherence Tomography Angiography. **Invest Ophthalmol Vis Sci**. 1;58(12):5477-5484. Out. 2017. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29059314/>. Acesso em: 03 de mar. 2024.
- COHEN, J. A power primer. **Psychol Bull**. 112(1):155-9. Jul. 1992. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19565683/>. Acesso em: 31 de Ago. 2023.
- CUNHA, L. P. *et al.* Optical coherence tomography in neurodegenerative disorders. **Arq Neuropsiquiatr**. 80(2):180-191. Fev. 2022. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/anp/a/4wFqMR56pnzQLcr64sTBZBc/?format=pdf&lang=en>. Acesso em: 20 de Fev. 2024.

DADACI, Z. *et al.* Enhanced depth imaging optical coherence tomography of the choroid in migraine patients: implications for the association of migraine and glaucoma. **Br J Ophthalmol**. 98(7):972-5. Jul. 2014. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24574436/>. Acesso em 20 de nov. 2023.

DERELI CAN, G.; CAN, M. E.; EKICI, A. Evaluation of retinal microvasculature and foveal avascular zone by the optical coherence tomography angiography in pediatric migraine patients. **Acta Neurol Belg**. 121(6):1449-1455. Dez, 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32157669/>. Acesso em 03 de abr. 2024.

DODICK, D. W. A Phase-by-Phase Review of Migraine Pathophysiology. **Headache**. 58 Suppl 1:4-16. Mai, 2018. Disponível em: <https://headachejournal.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/head.13300>. Acesso em: 20 de ago. 2023.

DZATOR, J.S.; HOWE, P. R.; WONG, R.H. Profiling cerebrovascular function in migraine: A systematic review and meta-analysis. **J Cereb Blood Flow Metab**. 2021 May;41(5):919-944. Disponível em <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33086920>. Acesso em 07 de ago de 2024.

EKINCI, M. *et al.* Retinal nerve fibre layer, ganglion cell layer and choroid thinning in migraine with aura. **BMC Ophthalmol**. 31;14:75. Mai. 2014. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24885597/>. Acesso em 30 de mar. 2024.

FRIMPONG-MANSON, K. *et al.* Advances in understanding migraine pathophysiology: a bench to bedside review of research insights and therapeutics. **Front Mol Neurosci**. 28;17:1355281. Fev, 2024. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10933035/>. Acesso em 04 fev. 2024.

GANDEK, B. *et al.* Translating the Short-Form Headache Impact Test (HIT-6) in 27 countries: methodological and conceptual issues. **Qual Life Res**. 12(8):975-9. Dez. 2003. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14651416/>. Acesso em 20 jan. 2022.

GIL-GOUVEIA, R.; MARTINS, I.P. Cognition and Cognitive Impairment in Migraine. **Curr Pain Headache Rep**. 11;23(11):84. Set, 2019. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31511992/>. Acesso em 20 fev. 2024.

Group ETDRSR. Grading diabetic retinopathy from stereoscopic color fundus photographs—an extension of the modified Airlie House classification: ETDRS report number 10. **Ophthalmology**. 1991;98(5):786-806. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2062513/>. Acesso em 01 ago. 2024.

GOURAVANI, M. *et al.* Choroidal thickness in eyes of migraine patients measured using spectral domain-optical coherence tomography: A meta-analysis. **Surv Ophthalmol**. 68(1):67-77. Jan, 2023. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35093402/>. Acesso em 20 mar. 2024.

HAMURCU, M. S. *et al.* Evaluation of migraine patients with optical coherence tomography angiography. **Int Ophthalmol**. 41(12):3929-3933. Dez, 2024. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34291402/>. Acesso em 13 jan. 2024.

Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. **Cephalalgia**. 38(1): p. 1-211. 2018. Disponível em: <https://ichd-3.org/wp-content/uploads/2018/01/The->

International-Classification-of-Headache-Disorders-3rd-Edition-2018.pdf. Acesso em 24 jan. 2023.

KARACA, E. E. *et al.* Choroidal thickness measurements in migraine patients during attack-free period. **Neurol Sci.** 37(1): p. 81-88. 2016. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26276221/>. Acesso em 24 abr. 2024.

KIZILTUNÇ, P. *et al.* Evaluation of retinal vessel density and choriocapillaris flow in migraine patients with and without aura. **Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol** 258, 2517–2521. 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32591975/>. Acesso em 20 abr. 2024.

KE, W. *et al.* Analysis of macular microvasculature with optical coherence tomography angiography for migraine: A systematic review and meta-analysis. **Front Neurol.** 13;13:1001304. Out. 2022. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36313505/>. Acesso em 20 abr. 2024.

KOSINSKI, M. *et al.* A six-item short-form survey for measuring headache impact: the HIT-6. **Qual Life Res.** 12(8):963-74. Dez, 2003. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14651415/>. Acesso em 20 mar. De 2022.

LAMPARTER, J. *et al.* Association of ocular, cardiovascular, morphometric and lifestyle parameters with retinal nerve fibre layer thickness. **PLoS One.** 22;13(5):e0197682. Mai, 2018. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29787603/>. Acesso em 24 de fev. 2024.

MARTINEZ, A.; PROUPIM, N.; SANCHEZ, M.; Retinal nerve fibre layer thickness measurements using optical coherence tomography in migraine patients. **Br J Ophthalmol.** 92(8):1069-75. Ago, 2008. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18614573/>. Acesso em 20 de abr. 2024.

MEMÓRIA, C. M. *et al.* Brief screening for mild cognitive impairment: validation of the Brazilian version of the Montreal cognitive assessment. **Int J Geriatr Psychiatry**, v. 28, n. 1, p. 34-40, 2013. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22368034/>. Acesso em 01 de ago. 2024.

MOULTON, E. A. *et al.* Altered hypothalamic functional connectivity with autonomic circuits and the locus coeruleus in migraine. **PLoS One.** 17;9(4):e95508. Abr, 2014. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24743801/>. Acesso em 15 de abr. 2024.

NASREDDINE, Z. S. *et al.* The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. **J Am Geriatr Soc.** 53(4):695-9. Abr, 2005. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15817019/>. Acesso em 13 de jun. 2023.

NGUYEN, K. H.; PATEL B. C.; TADI, P. Anatomy, Head and Neck: Eye Retina. StatPearls [Internet]. Ago, 2023. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK542332/>. Acesso em 20 abr. 2024.

PERES, M. F. P. *et al.* Migraine: a major debilitating chronic non-communicable disease in Brazil, evidence from two national surveys. **J Headache Pain.** 1;20(1):85. Ago, 2019. Disponível em: <https://thejournalofheadacheandpain.biomedcentral.com/articles/10.1186/s10194-019-1036-6>. Acesso em 14 Jan 2024.

- PRADELA, J. *et al.* Measurement properties of the Headache Impact Test (HIT-6™ Brazil) in primary and secondary headaches. **Headache**. 61(3):527-535, 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33432581/>. Acesso em 01 Ago 2024.
- QUBTY, W.; PATNIYOT, I. Migraine Pathophysiology. **Pediatr Neurol**. 107:1-6. Jun, 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32192818/>. Acesso em 12 de fev. 2023.
- RAY, J. C. *et al.* Cognitive assessment during the phases of a spontaneous migraine: a prospective cohort study. **Neurol Sci**. Abr, 2024. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38607534/>. Acesso em 20 de mai. 2024.
- REGGIO, E. *et al.* Migraine causes retinal and choroidal structural changes: evaluation with ocular coherence tomography. **J Neurol**. 264(3):494-502. Mar, 2017. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28028626/>. Acesso em 13 abr. 2024.
- RISTIOJA, S. *et al.* Retinal neural tissue and vascular calibres in migraine: the Northern Finland Birth Cohort Eye Study. **Acta Ophthalmol**. Dez, 2023. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38146656/>. Acesso em 20 mai. 2024.
- ROMOZZI, M. *et al.* Microvascular involvement in migraine: an optical coherence tomography angiography study. **J Neurol**. 270(8):4024-4030. Ago, 2023. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37154891/>. Acesso em 20 mai. 2024.
- SACCO, S.; KURTH, T. Migraine and the risk for stroke and cardiovascular disease. **Curr Cardiol Rep**. 16(9):524. Set, 2014. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25059466/>. Acesso em 13 abr. 2024.
- Santos Martins, T. G. *et al.* Princípios físicos básicos do exame de tomografia de coerência óptica. **Revista Brasileira De Ensino De Física**, 2023, 45, e20230125. Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/372774516_Principios_fisicos_basicos_do_exame_de_tomografia_de_coerencia_optica_Basic_physical_principles_of_the_optical_coherence_tomography_examination. Acesso em 20 abr. 2024.
- SARMENTO, A. L. R. **Apresentação e aplicabilidade da versão brasileira da MoCA (Montreal Cognitive Assessment) para rastreamento cognitivo leve**. 2009. Dissertação (Mestrado em Ciências) – Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, 2009. Disponível em: <https://repositorio.unifesp.br/server/api/core/bitstreams/3aa95f7b-fc9c-4224-a0dc-a6b60e0d6a05/content>. Acesso em: 01 mai. 2023.
- STANGA, P.E. *et al.* Swept-Source Optical Coherence Tomography Angio™ (Topcon Corp, Japan): Technology Review. **Dev Ophthalmol**. 56:13-7. 2016. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27023108/>. Acesso em 20 mai. 2024.
- STEINER, T. J. *et al.* Migraine is first cause of disability in under 50s: will health politicians now take notice? **J Headache Pain**. 21;19(1):17. Fev, 2018. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5821623/>. Acesso em 20 abri. 2024.
- SUZUKI, A. C. F. **Correlação entre a densidade capilar da retina peripapilar e macular medidas com a angiotomografia de coerência óptica e as medidas de espessura retiniana e campimetria visual em olhos com atrofia em banda do nervo óptico**. 2021. Tese (Doutorado em Oftalmologia) - Faculdade de Medicina,

Universidade de São Paulo, São Paulo, 2021. Disponível em: <https://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/5/5149/tde-06012022-140841/publico/AnaClaudiadeFrancoSuzukiVersaoCorrigida.pdf>. Acesso em: 30 mai. 2024.

SUZUKI, A. C. F. *et al.* Circumpapillary and macular vessel density assessment by optical coherence tomography angiography in eyes with temporal hemianopia from chiasmal compression. Correlation with retinal neural and visual field loss. **Eye (Lond)**. 34(4):695-703. Abr, 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31534185/>. Acesso em 23 abr. 2024.

SHIN, H. E. *et al.* Headache Impact Test-6 (HIT-6) scores for migraine patients: Their relation to disability as measured from a headache diary. **J Clin Neurol**. 4(4):158-63. Dez, 2008. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19513291/>. Acesso em 01 jun. 2022.

TAŞLI, N. G.; ERSOY, A. Altered Macular Vasculature in Migraine Patients without Aura: Is It Associated with Ocular Vasculature and White Matter Hyperintensities? **J Ophthalmol**. 13;2020:3412490. Abr, 2020. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7174908/>. Acesso em 20 abr. 2024.

UGURLU, A. *et al.* Assessment of the optic nerve, macular, and retinal vascular effects of COVID-19. **Can J Ophthalmol**. 58(6):570-576. Dez, 2023. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9242884/>. Acesso em 13 mai. 2024.

ZHANG, X. *et al.* Activation of central trigeminovascular neurons by cortical spreading depression. **Ann Neurol**. 69(5):855-65. Mai, 2011. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21416489/>. Acesso em 04 fev. 2024.

ZHANG, Y.; LI, Y.; HE, L. Correlation between migraine and cerebral small vessel disease: A case-control study. **Eur J Pain**. 2024 Apr;28(4):551-564. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37985464/>. Acesso em 7 ago. 2024.

ANEXO A – Representação do *Montreal Cognitive Assessment* (MoCA)

MONTREAL COGNITIVE ASSESSMENT (MOCA)
Versão Experimental Brasileira

Nome: _____ Data de nascimento: ____/____/____
Escolaridade: _____ Data de avaliação: ____/____/____
Sexo: _____ Idade: _____

VISUOESPACIAL / EXECUTIVA		Copiar o cubo		Desenhar um RELÓGIO (onze horas e dez minutos) (3 pontos)		Pontos		
						<input type="checkbox"/> Contorno <input type="checkbox"/> Números <input type="checkbox"/> Ponteiros ____/5		
NOMEAÇÃO								
						<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> ____/3		
MEMÓRIA								
Leia a lista de palavras. O sujeito deve repeti-las, faça duas tentativas. Evocar após 5 minutos.			Rosto	Veludo	Igreja	Margarida	Vermelho	Tem Pontuação
		1ª tentativa						ção
		2ª tentativa						
ATENÇÃO								
Leia a sequência de números (1 número por segundo)		O sujeito deve repetir a sequência em ordem direta		<input type="checkbox"/> 2 1 8 5 4		____/2		
		O sujeito deve repetir a sequência em ordem indireta		<input type="checkbox"/> 7 4 2				
Leia a série de letras. O sujeito deve bater com a mão (na mesa) cada vez que ouvir a letra "A". Não se atribuem pontos se ≥ 2 erros.								
		<input type="checkbox"/> FBACMNAAJKLBFAFAKDEAAAJAMOFAB				____/1		
Subtração de 7 começando pelo 100		<input type="checkbox"/> 93	<input type="checkbox"/> 86	<input type="checkbox"/> 79	<input type="checkbox"/> 72	<input type="checkbox"/> 65	____/3	
4 ou 5 subtrações corretas: 3 pontos; 2 ou 3 corretas 2 pontos; 1 correta 1 ponto; 0 correta 0 ponto								
LINGUAGEM								
Repetir: Eu somente sei que é João quem será ajudado hoje.		<input type="checkbox"/>		O gato sempre se esconde embaixo do sofá quando o cachorro está na sala.		<input type="checkbox"/>	____/2	
Fluência verbal: dizer o maior número possível de palavras que comecem pela letra F (1 minuto).								
		<input type="checkbox"/> _____ (0 ≤ 11 palavras)				____/1		
ABSTRAÇÃO								
Semelhança, ex. entre banana e laranja = fruta		<input type="checkbox"/>		trem - bicicleta		<input type="checkbox"/> relógio - régua	____/2	
EVOCAÇÃO TARDIA								
Deve recordar as palavras SEM PISTAS		Rosto	Veludo	Igreja	Margarida	Vermelho	Pontuação apenas para evocação SEM PISTAS	
		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
OPCIONAL								
Lista de categoria								
Lista de múltipla escolha								
ORIENTAÇÃO								
<input type="checkbox"/> Dia do mês		<input type="checkbox"/> Mês	<input type="checkbox"/> Ano	<input type="checkbox"/> Dia da semana	<input type="checkbox"/> Lugar	<input type="checkbox"/> Cidade	____/5	
© Z. Nasreddine MD www.mocatest.org Versão experimental Brasileira: Ana Luiza Rosas Sarmiento Paulo Henrique Ferreira Bertolucci - José Roberto Wajman (UNIFESP-SP 2007)						TOTAL Adicionar 1 pt se ≤ 12 anos de escolaridade		
						____/30		

ANEXO B – Representação do *Head Impulse Test* (HIT-6)

HIT-6™

TESTE DO IMPACTO DA
DOR DE CABEÇA

Este questionário foi elaborado para lhe ajudar a descrever e informar a maneira como você se sente e o que não pode fazer por causa de suas dores de cabeça.

Para cada pergunta, por favor, faça um "X" no quadrado que corresponde a sua resposta.

1 Quando você tem dor de cabeça, com que frequência a dor é forte?

Nunca Raramente Às vezes Com muita frequência Sempre

2 Com que frequência as dores de cabeça limitam sua capacidade de realizar suas atividades diárias habituais, incluindo cuidar da casa, trabalho, estudos ou atividades sociais?

Nunca Raramente Às vezes Com muita frequência Sempre

3 Quando você tem dor de cabeça, com que frequência você gostaria de poder se deitar para descansar?

Nunca Raramente Às vezes Com muita frequência Sempre

4 Durante as últimas 4 semanas, com que frequência você se sentiu cansado (a) demais para trabalhar ou para realizar suas atividades diárias, por causa de suas dores de cabeça?

Nunca Raramente Às vezes Com muita frequência Sempre

5 Durante as últimas 4 semanas, com que frequência você sentiu que não estava mais aguentando ou se sentiu irritado (a) por causa de suas dores de cabeça?

Nunca Raramente Às vezes Com muita frequência Sempre

6 Durante as últimas 4 semanas, com que frequência as suas dores de cabeça limitaram sua capacidade de se concentrar em seu trabalho ou em suas atividades diárias?

Nunca Raramente Às vezes Com muita frequência Sempre

COLUNA 1 (6 pontos cada) COLUNA 2 (8 pontos cada) COLUNA 3 (10 pontos cada) COLUNA 4 (11 pontos cada) COLUNA 5 (12 pontos cada)

Para calcular o seu resultado, some por colunas os pontos das respostas.

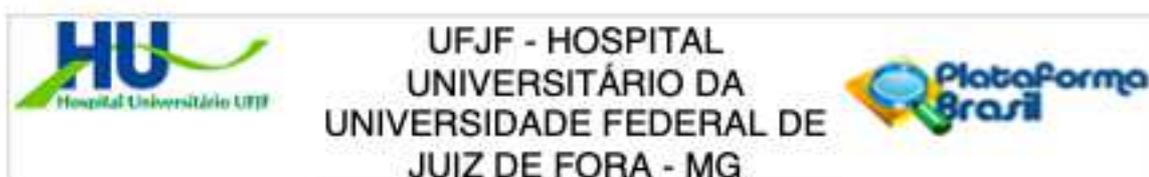
Por favor, mostre ao seu médico os resultados do seu teste (HIT-6).

Total de Pontos

Quanto mais alto o total de pontos maior é o impacto da dor de cabeça em sua vida.

A faixa de pontos varia entre 36-78.

Anexo C - Aprovação do Projeto no Comitê de Ética



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Correlações entre tomografia de coerência óptica e gravidade da migrânea

Pesquisador: THIAGO CARDOSO VALE

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 57756422.0.0000.5133

Instituição Proponente: UNIVERSIDADE FEDERAL DE JUIZ DE FORA UFJF

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 5.378.173

Apresentação do Projeto:

Apresentação do projeto está clara, detalhada de forma objetiva, descreve as bases científicas que justificam o estudo, de acordo com as atribuições definidas na Resolução CNS 466/12 de 2012, item III. Assim está descrito no projeto:

"A migrânea é um dos tipos de cefaleia primária mais comuns em toda a população, com prevalência estimada de 15,2% no Brasil [1]. Além disso, representa a segunda causa de incapacidade em todo o mundo e a primeira em pacientes com menos de 50 anos de idade [2]. A Classificação Internacional de Cefaleias 3ª edição define a migrânea como um transtorno cefaleia recorrente caracterizado por ataques que duram de 4 a 72 horas. Classicamente, a dor de cabeça é unilateral, pulsátil, moderada ou grave em intensidade, agravada pela atividade física de rotina e associada a náuseas ou fotofobia e fonofobia [3]. A dor pode ser precedida por uma fase de aura em aproximadamente um terço dos indivíduos, o que inclui distúrbios visuais, sensoriais, linguísticos ou do tronco cerebral. Pacientes com migrânea geralmente referem sintomas prodromais e posdromais. Os sintomas que ocorrem durante a fase de pródomo são frequentemente descritos como fadiga, desconforto no pescoço, bocejo, distúrbios gastrointestinais e mudanças de humor [4]. Fadiga, alterações cognitivas e rigidez do pescoço estão entre os sintomas mais comuns na fase posdrômica [5].

A migrânea é atualmente reconhecida como uma doença neurovascular [6]. A gênese dos ataques

Endereço: Rua Catulo Breviglieri, s/n

Bairro: Santa Catarina

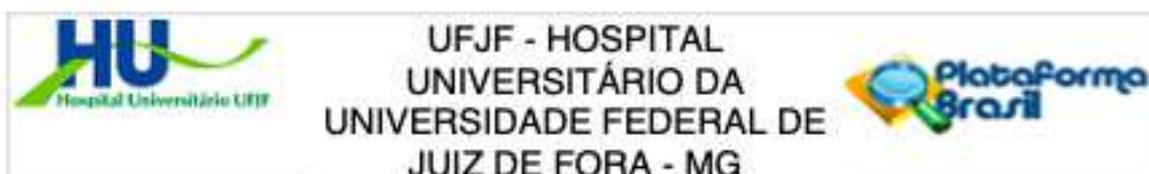
CEP: 36.036-110

UF: MG

Município: JUIZ DE FORA

Telefone: (32)4008-5217

E-mail: cep.hu@ufjf.edu.br



Continuação do Parecer: 5.376.173

de dor provavelmente resulta da disfunção de núcleos hipotalâmicos e do tronco cerebral, com consequente modificação na excitabilidade cortical, ativação nociceptiva das vias trigeminovasculares e influência no controle vasomotor arterial craniano [4, 6]. A ativação recorrente das vias trigeminovasculares nos ataques de migrânea pode levar à sensibilização central e mudanças na excitabilidade cortical, predispondo à migrânea crônica [6].*

Objetivo da Pesquisa:

O Objetivo da pesquisa está bem delineado, apresenta clareza e compatibilidade com a proposta, tendo adequação da metodologia aos objetivos pretendido, de acordo com as atribuições definidas na Norma Operacional CNS 001 de 2013, item 3.4.1 - 4.

Assim está descrito no projeto:

"Esse trabalho propõe avaliar a relação entre alterações identificadas nos exames de TCO e ATCO em pacientes portadores de migrânea, em seus diferentes subgrupos (MA, MSA, MC e migrânea episódica que já tiveram diagnóstico de MC), correlacionando com a gravidade da doença, a incapacidade gerada por esta e o comprometimento das funções executivas, definidos através de questionários padronizados. As informações obtidas a partir deste trabalho poderão orientar futuros estudos que objetivem elucidar, por exemplo, a associação da TCO com o tratamento da migrânea e prognóstico da migrânea em pacientes com alterações retinianas na TCO.

2. Objetivos

Primário

Verificar associação entre as alterações retinianas identificadas nos exames TCO e ATCO e a gravidade da migrânea, através do questionário HIT-6, em seus diferentes subgrupos (MA, MSA e MC).

Secundários

Verificar se há alterações em alguma camada e/ou região específica da retina nos pacientes com migrânea quando comparados aos controles sem cefaleia.

Avaliar se maior frequência das crises de dor e maior tempo de doença estão associados com maiores alterações retinianas.

Avaliar se maior gravidade da migrânea está associada a comprometimento cognitivo.

Avaliar se há associação entre gravidade da migrânea, comprometimento cognitivo e alterações retinianas.*

Endereço: Rua Catulo Breviglieri, s/n

Bairro: Santa Catarina

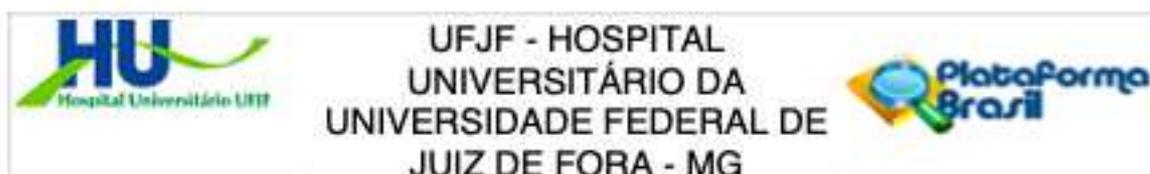
CEP: 36.036-110

UF: MG

Município: JUIZ DE FORA

Telefone: (32)4009-5217

E-mail: cep.hu@ufjf.edu.br



Continuação do Parecer: 5.378.173

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Identificação dos riscos e as possibilidades de desconfortos e benefícios esperados estão adequadamente descritos. A avaliação dos Riscos e Benefícios estão de acordo com as atribuições definidas na Resolução CNS 466/12 de 2012, itens III; III.2 e V.

Assim está descrito no projeto:

"Riscos:

Durante a realização da TCO/ATCO, os sujeitos de pesquisa podem apresentar desconforto com a luz do flash utilizado no exame. O exame oftalmológico provoca dilatação pupilar e o sujeito de pesquisa pode permanecer por até 1 hora com a visão turva em decorrência da dilatação pupilar, necessitando de ter um acompanhante e o impossibilitando de dirigir automóveis. No tocante à avaliação neurológica, o sujeito de pesquisa pode se sentir incomodado com o teor das perguntas dos questionários, assim como pelo tempo gasto pela realização de toda avaliação neurológica. Faremos ambos os exames com maior rapidez possível para evitar tais incômodos. Prontuários médicos podem ser consultados e todo cuidado será tomado para evitar perda de confidencialidade dos dados.

Benefícios:

Potencial diagnóstico precoce de doenças oftalmológicas assintomáticas como glaucoma, degeneração macular, descolamento de retina, cuja identificação em estágios iniciais proporciona tratamento eficaz. Acompanhamento médico com tratamento otimizado da condição neurológica (migrânea) com consequente melhora na qualidade de vida."

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

O projeto está bem estruturado, apresenta o tipo de estudo, número de participantes, critério de inclusão e exclusão, forma de recrutamento. As referências bibliográficas são atuais, sustentam os objetivos do estudo e seguem uma normatização. O cronograma mostra as diversas etapas da pesquisa, além de mostra que a coleta de dados ocorrerá após aprovação do projeto pelo CEP. O orçamento lista a relação detalhada dos custos da pesquisa que serão financiados com recursos próprios conforme consta no campo apoio financeiro. A pesquisa proposta está de acordo com as atribuições definidas na Resolução CNS 466 de 2012, itens IV.6, II.11 e XI.2; com a Norma Operacional CNS 001 de 2013. Itens: 3.4.1-6, 8, 9, 10 e 11; 3.3 - f; com o Manual Operacional para CEPs Item: VI – c.

Endereço: Rua Catulo Breviglieri, s/n

Bairro: Santa Catarina

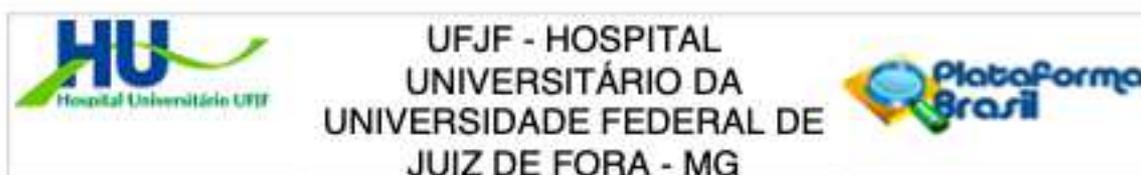
CEP: 36.036-110

UF: MG

Município: JUIZ DE FORA

Telefone: (32)4009-5217

E-mail: cep.hu@ufjf.edu.br



Continuação do Parecer: 5.378.173

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

O protocolo de pesquisa está em configuração adequada, apresenta FOLHA DE ROSTO devidamente preenchida, com o título em português, identifica o patrocinador pela pesquisa, estando de acordo com as atribuições definidas na Norma Operacional CNS 001 de 2013 item 3.3 letra a; e 3.4.1 item 16. Apresenta o TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE ESCLARECIDO em linguagem clara para compreensão dos participantes, apresenta justificativa e objetivo, campo para identificação do participante, descreve de forma suficiente os procedimentos, informa que uma das vias do TCLE será entregue aos participantes, assegura a liberdade do participante recusar ou retirar o consentimento sem penalidades, garante sigilo e anonimato, explicita riscos e desconfortos esperados, ressarcimento com as despesas, indenização diante de eventuais danos decorrentes da pesquisa, contato do pesquisador e do CEP e informa que os dados da pesquisa ficarão arquivados com o pesquisador pelo período de cinco anos, de acordo com as atribuições definidas na Resolução CNS 466 de 2012, itens: IV letra b; IV.3 letras a,b,d,e,f,g e h; IV. 5 letra d e XI.2 letra f. O Pesquisador apresenta titulação e experiência compatível com o projeto de pesquisa, estando de acordo com as atribuições definidas no Manual Operacional para CPEs. Apresenta DECLARAÇÃO de infraestrutura e de concordância com a realização da pesquisa de acordo com as atribuições definidas na Norma Operacional CNS 001 de 2013 item 3.3 letra h.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Aprovado

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1901703.pdf	11/04/2022 17:03:59		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_de_Pesquisa.pdf	11/04/2022 17:02:50	THIAGO CARDOSO VALE	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_de_Pesquisa.docx	11/04/2022 17:02:42	THIAGO CARDOSO VALE	Aceito
Outros	Comprovante_Cadastro_Pesquisador.pdf	11/04/2022 17:00:41	THIAGO CARDOSO VALE	Aceito
Orçamento	Orcamento.pdf	11/04/2022 16:59:35	THIAGO CARDOSO VALE	Aceito

Endereço: Rua Catulo Breviglieri, s/n

Bairro: Santa Catarina

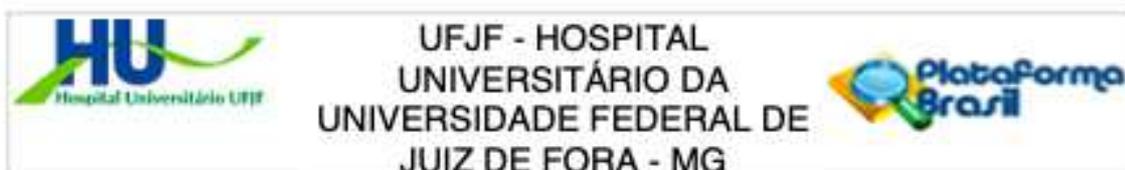
CEP: 36.036-110

UF: MG

Município: JUIZ DE FORA

Telefone: (32)4009-5217

E-mail: cep.hu@ufjf.edu.br



Continuação do Parecer: 5.378.173

Folha de Rosto	folhaDeRosto.pdf	11/04/2022 16:58:59	THIAGO CARDOSO VALE	Aceito
Outros	Comprovante_de_cadastro_do_projeto.pdf	08/04/2022 19:47:24	THIAGO CARDOSO VALE	Aceito
Outros	Lattes_Thiago_Vale.pdf	08/04/2022 19:00:34	THIAGO CARDOSO VALE	Aceito
Outros	Curriculo_Nadia.pdf	08/04/2022 19:00:09	THIAGO CARDOSO VALE	Aceito
Outros	Curriculo_Mauro.pdf	08/04/2022 18:59:55	THIAGO CARDOSO VALE	Aceito
Outros	Curriculo_Leonardo.pdf	08/04/2022 18:59:42	THIAGO CARDOSO VALE	Aceito
Outros	Curriculo_Ligia.pdf	08/04/2022 18:58:51	THIAGO CARDOSO VALE	Aceito
Outros	Instrumento_MoCA.pdf	08/04/2022 16:41:01	THIAGO CARDOSO VALE	Aceito
Outros	Instrumento_HIT6.pdf	08/04/2022 16:40:21	THIAGO CARDOSO VALE	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_Migranea_e_OCT.pdf	08/04/2022 16:39:21	THIAGO CARDOSO VALE	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Termo_Confidencialidade_Sigilo.pdf	08/04/2022 16:27:05	THIAGO CARDOSO VALE	Aceito
Solicitação Assinada pelo Pesquisador Responsável	Carta_de_encaminhamento.pdf	08/04/2022 16:25:55	THIAGO CARDOSO VALE	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Declaracao_de_infraestrutura_migranea_e_oct.pdf	30/03/2022 10:37:01	LIGIA BARROS DE OLIVEIRA	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

JUIZ DE FORA, 29 de Abril de 2022

Assinado por:
João Beccon de Almeida Neto
(Coordenador(a))

Endereço: Rua Catulo Breviglieri, s/n

Bairro: Santa Catarina

CEP: 36.036-110

UF: MG

Município: JUIZ DE FORA

Telefone: (32)4009-5217

E-mail: cep.hu@ufjf.edu.br