

UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM NEUROPSIQUIATRIA E CIÊNCIAS DO
COMPORTAMENTO – POSNEURO

EDUARDO SOUSA DE MELO

**CEFALEIA DA DIÁLISE: ESTUDO CLÍNICO E
POR DOPPLER TRANSCRANIANO**

RECIFE

2016

EDUARDO SOUSA DE MELO

**CEFALEIA DA DIÁLISE: ESTUDO CLÍNICO E
POR DOPPLER TRANSCRANIANO**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Neuropsiquiatria e Ciências do Comportamento da Universidade Federal de Pernambuco como parte dos requisitos para obtenção do grau de Mestre em Neurologia.

Orientador Prof. Dr. Pedro Augusto
Sampaio Rocha Filho

RECIFE

2016

Catálogo na fonte:
bibliotecário: Aécio Oberdam, CRB4: 1895

M528c Melo, Eduardo Sousa de.
 Cefaleia da diálise: estudo clínico e por doppler transcraniano /
Eduardo Sousa de Melo. – Recife: o autor, 2016.
 71 f. ; 30 cm.

 Orientador: Pedro Augusto Sampaio Rocha Filho.
 Dissertação (mestrado) – Universidade Federal de Pernambuco,
Centro de Ciências da Saúde. Programa de Pós-Graduação em
neuropsiquiatria e ciências do comportamento.
 Inclui referências, apêndices e anexos.

 1. Cefaleia. 2. Diálise. 3. Ansiedade. 4. Depressão. 5. Doppler
transcraniano. I. Rocha Filho, Pedro Augusto Sampaio (Orientador). II.
Título.

616.8 CDD (23.ed.)

UFPE (CCS 2018-078)

EDUARDO SOUSA DE MELO

**CEFALEIA DA DIÁLISE – ESTUDO CLÍNICO E POR DOPPLER
TRANSCRANIANO**

Dissertação apresentada ao
Programa de Pós-Graduação em
Neuropsiquiatria e Ciências do
Comportamento da Universidade
Federal de Pernambuco, como
requisito parcial para a obtenção do
título de Mestre em Neurologia.

Aprovado em: 23/08/2016.

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Luiz Ataíde Junior
Universidade Federal de Pernambuco

Profª. Drª. Carolina da Cunha Correia
Hospital Universitário Oswaldo Cruz

Prof. Dr. Marcelo Moraes Valença
Universidade Federal de Pernambuco
Presidente da Banca

Aos pacientes pelos ensinamentos.

À minha esposa, **Kelly**, por sua força e amor.

Aos meus filhos, **Davi e Daniel**, pela alegria
e orgulho em minha vida.

Aos meus pais por terem me guiado até aqui.

À minha família pelo suporte.

AGRADECIMENTOS

Ao **Prof. Dr. Pedro Augusto Sampaio Rocha Filho**, pelo incentivo à pesquisa e por ter me orientado nesta dissertação com técnica e paciência e pelo suporte fundamental diante das minhas dificuldades.

Ao **Prof. Dr. Márcio da Cunha Andrade**, por ser um exemplo de pessoa e profissional e por ter me acompanhado e inspirado desde os tempos do Neuro da Caxangá até hoje.

A **Profª Belmira Lara da Siveira Andrade da Costa**, por ter me apresentado o mundo das Neurociências, durante a graduação como aluno e monitor.

Aos preceptores, professores e residentes do **Serviço de Neurologia do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco**, pelo constante incentivo, troca de conhecimentos e por fazer do meu ambiente profissional o melhor possível.

Ao **Serviço de Neurologia do Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo**, representado pelo **Prof. Dr. Milberto Scaff**, **Prof. Dr. Paulo Euripides Marchiori** e **Prof. Dr. Luiz Henrique Martins Castro**, pela fundamental orientação e formação, como neurologista.

Ao amigo, **Prof. Dr. Rodrigo Pinto Pedrosa**, pelo incentivo e apoio fundamentais.

A **Profª Patrícia Silva Lessa**, pelo apoio e ensinamentos estatísticos.

Aos **pacientes** pela confiança, pela oportunidade de dividir experiências e pelo aprendizado constante.

À minha mãe, **Lúcia**, por ser fundamental em minha vida e pela educação que me proporcionou.

À meu pai, **Luiz Antônio**, por ser sempre presente e por ter me ensinado valores importantes.

Aos meus irmãos, **Flávio e Georgina**, pelo companheirismo de sempre, longe ou perto.

Aos meus filhos, **Davi e Daniel**, pelo amor incondicional.

À minha esposa, **Kelly**, por ser o amor da minha vida.

RESUMO

A prevalência de pacientes que realizam tratamento hemodialítico no mundo vem crescendo. A cefaleia encontra-se entre os principais transtornos transdiálise. Existem poucos estudos que avaliem a cefaleia da diálise (CD). Este trabalho tem por objetivos determinar frequência, características, impacto da CD e comparar o comportamento vascular cerebral nos pacientes com e sem o diagnóstico desta cefaleia. Trata-se de estudo transversal. Foram incluídos 100 pacientes submetidos consecutivamente à hemodiálise em duas unidades de hemodiálise na cidade do Recife, Brasil. Foram utilizados: questionário semi-estruturado, as escalas *Headache Impact Test* (HIT-6), *Hospital Anxiety and Depression Scale* (HADS) e Short Form-36 Health Survey (SF-36). Foram aferidos a pressão arterial e o peso e colhidos exames laboratoriais bioquímicos antes e após as sessões de hemodiálise e realizado Doppler transcraniano (DTC) na primeira e quarta horas de hemodiálise para avaliação das artérias cerebrais médias. Com pacientes foram incluídos, idade média de 51,8 ($\pm 13,6$) anos, 50 eram mulheres, 49 tinham CD. O caráter pulsátil, início insidioso, localização bilateral e início da dor na quarta hora de diálise, foram as características mais frequentes da CD. As mulheres, os com menor idade, maior escolaridade e maior tempo em programa de hemodiálise tiveram significativamente mais cefaleia da diálise (regressão logística). Os com CD tiveram significativamente pior qualidade de vida nos domínios dor ($p < 0,05$; teste de Mann Whitney) e estado geral de saúde ($p < 0,05$; teste de Mann Whitney) do SF-36. Ter uma renda familiar menor, ter ansiedade e ter da cefaleia da diálise tiveram associação significativa com um maior impacto da cefaleia (regressão logística). Não houve diferença entre valores de pressão arterial e exames bioquímicos e peso, antes e após a diálise entre os pacientes com e sem CD. O índice de pulsatilidade foi menor, nos com CD, tanto antes quanto após a hemodiálise ($p = 0,02$, teste de Mann Whitney). Conclui-se

que a CD é frequente, ocorre mais nas mulheres, nos mais jovens, com maior escolaridade e maior tempo em programa de hemodiálise, tem impacto negativo na qualidade de vida dos pacientes. A avaliação por Doppler transcraniano sugere padrão de vasodilatação cerebral nos pacientes com CD.

Palavras-chave: Cefaleia. Diálise. Ansiedade. Depressão. Impacto. Qualidade de vida. Doppler transcraniano.

ABSTRACT

The prevalence of patients undergoing hemodialysis in the world is growing. Headache is one of the main dialysis disorders. There are few studies that assess the dialysis headache (DH). This study aims to determine frequency, characteristics, DH impact and compare the cerebral arterial tone in patients with and without DH. This is a cross-sectional study. 100 patients who underwent hemodialysis were included in two hemodialysis units in Recife, Brazil. They were used: semi-structured questionnaire, scales Headache Impact Test (HIT-6), Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) and Short Form-36 Health Survey (SF-36). Blood pressure, weight and biochemical laboratory tests were measured before and after hemodialysis sessions and performed transcranial Doppler (TCD) in the first and fourth hours of hemodialysis evaluation of middle cerebral arteries. One hundred patients were included, mean age of 51.8 ($\pm$ 13.6) years, 50 were women, 49 had DH. The pulsatile character, insidious onset, bilateral location and onset of pain in the fourth hour of dialysis, were the most common features of the DH. Women, with younger age, higher education and more time on hemodialysis had significantly more Dialysis headache (logistic regression). The DH had significantly worse quality of life in the domains of pain ($p < 0.05$; Mann Whitney test) and general health ($p < 0.05$; Mann Whitney test) of the SF-36. Having a lower family income, anxiety and DH were significantly associated with a greater impact of headache (logistic regression). There was no difference between blood pressure and biochemical tests and weight before and after dialysis in patients with and without DH. The pulsatility index was lower, on DH, both before and after hemodialysis ($p = 0.02$, Mann-Whitney test). We conclude that DH is common, occurs more in women, in younger, more educated and

more time on hemodialysis, has a negative impact on quality of life of patients. The evaluation by transcranial Doppler suggests cerebral vasodilation in patients with DH.

Key words: Headache. Dialysis. Anxiety. Depression. Impact. quality of life. Transcranial Doppler.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

CD – cefaleia da diálise

CGRP – peptídeo relacionado ao gene da calcitonina

DH – dialysis headache

DRC – doença renal crônica

DTC – Doppler transcraniano

HADS – *Hospital Anxiety and Depression Scale* (Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão)

HC-UFPE – Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco.

HIT-6 – *Headache Impact Test* (Teste de Impacto da Cefaleia).

IC 95% – Intervalo de Confiança de 95%.

ICHD – *International Classification of Headache Disorders* (Classificação Internacional de Cefaleias).

ICHD-3 – Terceira edição da *International Classification of Headache Disorders*.

IRC – insuficiência renal crônica

PAS – pressão arterial sistólica

PAD – pressão arterial diastólica

QSE – questionário semiestruturado

SF-36 – Medical Outcomes Study 36-Item Short-Form Health Survey

SM – Salário Mínimo

TCD – transcranial Doppler

TCLE – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

SUMÁRIO

1 REVISÃO DA LITERATURA	12
1.1 Introdução	12
1.2 Epidemiologia	12
1.3 Características da cefaleia da diálise	12
1.4 Fisiopatologia	13
1.5 Repercussão	15
1.6 Manejo	15
1.7 Doppler transcraniano	16
2 OBJETIVOS	17
3 MÉTODOS	18
3.1 Instrumentos utilizados	18
3.2 Medidas antropométricas	19
3.3 Avaliação bioquímica	20
3.4 Avaliação por doppler transcraniano	20
3.5 Análise estatística	20
4 RESULTADOS E DISCUSSÃO	22
4.1 Artigo – Cefaleia da diálise: prevalência, características, impacto e estudo vascular cerebral	22
5 CONCLUSÕES	44
REFERÊNCIAS	45
APÊNDICE A – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO	49
APÊNDICE B – QUESTIONÁRIO SEMIESTRUTURADO	52
APÊNDICE C – ARTIGO DIALYSIS HEADACHE: A NARRATIVE REVIEW	58
ANEXO A – QUESTIONÁRIO HIT-6	62
ANEXO B – QUESTIONÁRIO SF-36	63
ANEXO C – QUESTIONÁRIO HAD	67
ANEXO D – APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA	69

1 REVISÃO DA LITERATURA

1.1 Introdução

A terceira edição da *International Classification of Headache Disorders* (ICHD) publicada em 2013 (*Headache Classification Committee of the IHS*, 2013) divide as cefaleias entre primárias, secundárias, neuropatias dolorosas cranianas e outros transtornos dolorosos cranianos. Dentro do grupo das cefaleias secundárias a distúrbios da homeostase destaca-se a cefaleia da diálise.

Esse tipo de cefaleia conta com muitos poucos estudos descritivos, clínicos, epidemiológicos, fisiopatológicos ou terapêuticos que nos ajudem a entender melhor essa entidade clínica. É importante reconhecê-la, pois esta cefaleia pode ter repercussão na vida do paciente.

1.2 Epidemiologia

Os estudos demonstram prevalência de cerca de 70% de cefaleia em pacientes com doença renal crônica em regime de hemodiálise (Jesus 2009). No entanto, aplicando-se os critérios ICHD, a prevalência da cefaleia da hemodiálise varia de 30 a 48% (Goksel 2006 ; Göksan 2004). Não parece haver diferença de prevalência entre os sexos. (Antoniazzi 2003; Goksel 2006)

1.3 Características da cefaleia da diálise

A cefaleia da diálise foi descrita na década de 1970 por Bana *et al.* Estes autores a definiram como aquela cefaleia que surge ou muda o padrão a partir do início do tratamento dialítico, apresentando padrão pulsátil, topografia bifrontal, intensidade moderada a forte no decorrer do procedimento, iniciada poucas horas após começo da sessão dialítica (mais frequentemente na terceira e quarta hora da hemodiálise) e podendo vir acompanhada de náuseas e vômitos.(Bana 1972) Em outro estudo, a cefaleia da hemodiálise era descrita como pulsátil em 87% dos casos; em 63%, se iniciavam com menos de 4 horas após início do procedimento; em 73%, tinham intensidade moderada e em 50%, tinham localização frontotemporal. (Gökson 2004)

A cefaleia da diálise apresenta os seguintes critérios diagnósticos, segundo última Classificação Internacional das Cefaleias – ICHD-3β: (IHS 2013)

- A. Pelo menos três episódios de cefaleia aguda que preencham critério C
- B. O paciente está em hemodiálise
- C. Evidência de causa demonstrada pelo menos em dois dos seguintes:
 - 1. cada cefaleia inicie durante a sessão de hemodiálise
 - 2. um ou ambos dos seguintes
 - a) cada crise de cefaleia piora durante a hemodiálise
 - b) cada crise de cefaleia resolva em até 72 horas após término da sessão de hemodiálise
 - 3. episódios de cefaleia cessem após sucesso de transplante renal e término da hemodiálise
- D. Não melhor classificada por outros critérios da ICHD-3

Antoniazzi *et al* descreveram oito pacientes que iniciaram cefaleias recorrentes após programa de hemodiálise. No entanto, as crises desses pacientes não se iniciavam durante o procedimento, o que não era contemplado nos critérios diagnósticos, demonstrando a heterogeneidade clínica dessa cefaleia. (Antoniazzi, 2003)

Santos *et al* relataram a importância de avaliar as cefaleias primárias também prevalentes nesse grupo de pacientes como a migrânea e a cefaleia tensional. Os pacientes com diagnóstico de cefaleias primárias tiveram um maior risco de apresentarem a cefaleia da diálise. (Santos 2009). Outro estudo brasileiro demonstrou que apenas 6,7% das cefaleias ocorridas em pacientes em programa de hemodiálise são diagnosticadas como cefaleia da diálise isolada, reforçando a alta prevalência de cefaleias primárias nessa população. Nesse estudo as características da cefaleia da hemodiálise foram: localizações difusas e temporais, bilateral, pulsátil, e intensidade moderada (Jesus 2009)

1.4 Fisiopatologia

A fisiopatologia da Cefaleia da Hemodiálise ainda não se encontra completamente elucidada. Alguns fatores parecem estar associados, tais como as variações uréia, sódio, magnésio, pressão arterial e peso. A barreira hemato-encefálica tem papel importante. As

variações de eletrólitos e uréia ocorrem na circulação sistêmica no decorrer da hemodiálise, porém as concentrações cerebrais dessas substâncias se mantêm estáveis nas primeiras horas, o que levaria a um gradiente por diferença de concentração. A passagem de água livre pela barreira hemato-encefálica levaria a edema cerebral e possivelmente seria uma explicação para cefaleia nesses pacientes. A velocidade do procedimento dialítico parece estar relacionada à ocorrência desse gradiente. Mudanças mais bruscas das concentrações dessas substâncias ocorridas em seções de hemodiálise mais rápidas levariam a maior gradiente e consequente maior ocorrência de edema cerebral.

Um extremo dessas alterações é a síndrome do desequilíbrio dialítico resultante de hemodíálises realizadas com velocidades mais rápidas. Nessa síndrome ocorre um aumento do gradiente entre concentrações plasmáticas e cerebrais de uréia, gerando edema cerebral. O edema cerebral pode gerar cefaleia, náuseas, vômitos, alterações da consciência e convulsões. Há relatos de casos mais graves que podem evoluir para morte encefálica. Como as manifestações clínicas nem sempre aparecem de forma completa, a cefaleia da diálise poderia fazer parte dessa síndrome. (Patel 2008)

Em estudo prospectivo realizado em 2004, Gökson *et al* comparou pacientes que dialisavam com acetato com outro grupo que dialisava com bicarbonato e detectou que 48% dos pacientes apresentavam critérios para cefaleia da hemodiálise, independente do grupo. Os pacientes com maior queda de uréia sérica e com maiores níveis de pressão arterial sistólica e diastólica pré-dialíticos apresentavam mais cefaleia da diálise. (Gökson 2004)

Goksel *et al* relataram associação de hipernatremia pré-dialítica como fatores de risco para cefaleia da hemodiálise. Levin em 2012 relatou caso de cefaleia da hemodiálise tratada com reposição venosa de magnésio associada à clorpromazina com bom resultado. (Levin 2012). A hipomagnesemia já é estudada em outras situações clínicas como no vasoespasma da hemorragia subaracnóidea como relacionadas a vasoconstrição, sugerindo uma possível fisiopatologia de origem vascular para a cefaleia da hemodiálise (Goksel 2006; Odon 2013).

Outro estudo relatou caso de cefaleia induzida por privação de cafeína relacionada à hemodiálise, demonstrando análise por doppler transcraniano com fluxo de artérias cerebrais médias no início e no final da hemodiálise com valores dentro da normalidade. (Nikie 2009)

Os níveis tensionais têm sido estudados e relacionados à ocorrência da cefaleia da diálise. A hipotensão é a complicação mais comum no decorrer da hemodiálise, ocorrendo em 20 a 30 % dos casos. Durante a hipotensão arterial há liberação de vasodilatadores endógenos como adenosina e óxido nítrico, fatores possivelmente relacionados à cefaleia. (Evans 2009). A relação entre hipertensão arterial e cefaleia tem ampla discussão na literatura. A cefaleia só é relacionada à hipertensão arterial em crises hipertensivas. Alguns pacientes desenvolvem cefaleia da diálise durante incrementos de pressão arterial, muitas vezes da ordem de 15 mmHg. Tais valores estão em faixas inferiores aos classicamente relatados em crises hipertensivas (incrementos de ao menos 25% da pressão arterial diastólica), o que talvez sugira necessidade de determinação de critérios específicos para os pacientes dialíticos. (Antoniazzi 2002)

O tipo de diálise é um outro fator estudado nesse contexto. Estudos comparam a frequência da cefaleia em pacientes que dialisam com acetato ou com bicarbonato. Em um estudo, foi determinada a maior ocorrência de cefaleia no grupo dialisado com acetato. (Bana1972). No entanto, outros estudos não reproduzem tal achado, não demonstrando diferença entre os grupos. (Antoniazzi 2002; Göksan 2004)

Doadores de óxido nítrico são indutores de cefaleia que tipicamente se inicia após 4 horas da infusão de óxido nítrico. A cefaleia da hemodiálise se inicia mais frequentemente na terceira e quarta hora de hemodiálise, períodos em que o óxido nítrico e a bradicinina aumentam seus valores séricos. Esse fato pode ser um deflagrador das crises de cefaleia nesse período (Evans 2009)

1.5 Repercussão

Os pacientes com doença renal crônica que passam a necessitar de terapia dialítica tem pior qualidade de vida. (Sherman 2007). No entanto, não há dados do impacto da cefaleia da hemodiálise na qualidade de vida desses pacientes.

1.6 Manejo

As evidências são escassas quanto ao tratamento da cefaleia da diálise. Séries de casos reportam experiências com amitriptilina, nortriptilina, topiramato como fármacos profiláticos e clorpromazina, dipirona e inibidores da enzima conversora de angiotensina como parte do arsenal para tratamento abortivo dos eventos de cefaleia da diálise. (Levin

2012; Antoniazzi 2002) Há recomendações de manutenção de euvolemia, controle eletrolítico, controle pressórico e evitar abuso de cafeína. (Nikie 2009) Há estudo relatando reposição de magnésio como uma outra possibilidade terapêutica. (Levin 2012).

A dipirona foi o analgésico mais utilizado para cefaleia da diálise no Brasil. No entanto, tal conduta pode ser explicada simplesmente por ser o analgésico parenteral mais prescrito para cefaleia nesse país, sem relação fisiopatológica específica com a Cefaleia da Hemodiálise. (Antoniazzi 2002)

Não há estudos controlados na literatura que abordem tratamento abortivo ou profilático da Cefaleia da Hemodiálise.

1.7 Doppler Transcraniano

O Doppler transcraniano (DTC) é um exame complementar não invasivo, com o qual é possível estudar os vasos intracranianos de forma dinâmica e a beira do leito. O DTC foi introduzido na prática clínica em 1982 por Aaslid e demonstrou-se útil para a investigação de diferentes doenças neurológicas (Zétola 2006). Para tal exame são utilizadas as janelas ósseas cranianas naturais, tais como as janelas transtemporal, a suboccipital e a transorbitária. Através da janela transtemporal é possível acessar as artérias cerebrais médias, anteriores e posteriores, além de parte da carótida interna; através da janela suboccipital avalia-se as artérias vertebrais e a artéria basilar; já pela janela transorbitária detectamos as artérias oftálmicas e os sífões carotídeos. Alguns parâmetros podem ser avaliados, através da insonação desses vasos, tais como velocidades médias de fluxo, índices de pulsatilidade e resistência e avaliações de reserva funcional. A combinação desses parâmetros traduz avaliação funcional desses vasos, podendo ser detectadas alterações como estenoses intracranianas, vasodilatação ou vasoconstricção. O efeito da hemodiálise na circulação cerebral já havia sido descrito por Hata em 1994, em estudo por Doppler transcraniano. Nesse trabalho, ele encontrou velocidades de fluxo das artérias cerebral média e basilar reduzidos comparando-se os momentos imediatamente antes e após a diálise. A avaliação dos pacientes com cefaleia da diálise por Doppler transcraniano nunca havia sido reportada.

Como exposto, a cefaleia da hemodiálise apresenta frequência variável e fisiopatologia incerta, apesar de várias hipóteses propostas. O presente estudo pretende correlacionar dados clínicos com o impacto funcional e aos dados de Doppler transcraniano, possibilitando um melhor conhecimento sobre a fisiopatologia da doença.

2 OBJETIVOS

- Determinar a frequência de cefaleia da diálise nos pacientes atendidos na Unidade de Hemodiálise do Serviço de Nefrologia do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco e na Unidade de Diagnóstico e Terapia Renal (Multirim)
- Estudar as características clínicas da cefaleia da diálise;
- Estudar o impacto da cefaleia da diálise na vida dos pacientes;
- Verificar se existe associação entre o desenvolvimento de cefaleia durante a sessão de hemodiálise avaliada e os níveis de pressão arterial, peso, sódio, magnésio, ureia e creatinina antes e após a hemodiálise;
- Verificar se existe associação entre o desenvolvimento de cefaleia durante a sessão de hemodiálise avaliada e as alterações vasculares cerebrais (valores de velocidade de fluxo, índice de pulsatilidade e reserva funcional das artérias cerebrais médias) no início e final da hemodiálise medidos através do Doppler transcraniano;
- Verificar se sintomas depressivos e ansiosos são associados à cefaleia da diálise;

3 MÉTODOS

Este é um estudo transversal. Os pacientes maiores de 18 anos de idade e portadores de insuficiência renal crônica, consecutivamente submetidos à hemodiálise no período de setembro de 2015 a janeiro de 2016 no serviço de nefrologia do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco (HC-UFPE) e na clínica de hemodiálise Multirim, na cidade do Recife, no Brasil foram incluídos no estudo. Em ambos serviços, utilizou-se o bicarbonato na solução dialítica.

- Critérios de inclusão
 - Ser portador de insuficiência renal crônica.
 - Estar vinculado ao programa de hemodiálise há mais de 6 meses.
 - Idade igual ou maior que 18 anos.
- Critérios de exclusão
 - Apresentar algum grau de comprometimento cognitivo ou alteração da consciência que impeça o entendimento do estudo e a comunicação verbal.
 - Uso de drogas consideradas profiláticas para cefaleias primárias, iniciadas ou com dose modificada nos últimos 30 dias.
 - Presença de doença intracraniana concorrente, que pudesse ser atribuída como causa de cefaleia se não tratada.

Todos os pacientes foram avaliados por neurologista com experiência no diagnóstico e tratamento de cefaleias (ESM) que os entrevistou e realizou exame clínico e neurológico antes da realização da sessão de hemodiálise.

3.1 Instrumentos utilizados

1 - Questionário semi-estruturado contendo dados sócio-demográficos, sobre a insuficiência renal crônica e seu tratamento (etiologias, tempo de início de hemodiálise, medicações em uso, sobre a presença e características das cefaleias apresentadas na vida (tempo de início, duração da crise, frequência, padrão da dor, fatores associados e medicações usadas), sobre a presença e características da cefaleia da diálise (tempo de início em relação ao início do tratamento dialítico, hora em que se inicia a dor em relação ao início da sessão de hemodiálise, duração da crise, frequência, padrão da dor, fatores associados, fatores de melhora e piora e medicações usadas).

2 – A versão brasileira do *Headache Impact Test* (HIT-6): questionário estruturado utilizado para estimar o grau de comprometimento da cefaleia na qualidade de vida do paciente. Utiliza seis perguntas direcionadas para a frequência com que a dor interfere com atividades da vida diária, as respostas são graduadas numa escala de cinco níveis e a pontuação final varia de 36 a 78 pontos. A repercussão da cefaleia é proporcional ao aumento na pontuação, sendo pontuação igual ou superior a 60 considerado “impacto grave”, entre 56 e 59 pontos, “impacto substancial”, entre 50 e 55 pontos, “algum impacto” e pontuação igual ou inferior a 49, considerado como “mínimo ou impacto ausente”. (Gandek 2003) Os pacientes que não apresentaram cefaleias foram classificados na categoria “mínimo ou impacto ausente”

3 - A versão brasileira do *Hospital Anxiety and Depression Scale* (HADS): permite diagnosticar a presença de sintomas depressivos e ansiosos. Composta por 14 perguntas que contém queixas facilmente identificáveis pelo paciente, com cada resposta graduada de zero a três. Subdividida em duas escalas, ansiedade e depressão, fornece uma pontuação separada que varia de zero a 21 pontos. A presença de ansiedade e depressão foi determinada por uma pontuação igual ou maior que oito em cada uma das subescalas. (Botega 1995)

4 - A versão brasileira do Short Form-36 Health Survey (SF-36): permite avaliar qualidade de vida em 8 categorias: Capacidade funcional; Limitação por aspectos físicos; Dor; Estado geral de saúde; Vitalidade; Aspectos sociais; Limitação por aspectos emocionais e Saúde mental. Os escores de cada domínio variam de 0 a 100. Quanto pior os escores, pior a qualidade de vida. (Ciconelli 1999)

Os questionários foram aplicados durante as sessões de hemodiálise.

As cefaleias foram classificadas de acordo com os critérios diagnósticos da Terceira edição da Classificação Internacional de Cefaleias (ICHD-3).

O abuso de cafeína foi considerado quando os pacientes referiam fazer uso de 6 ou mais xícaras de café por dia. (Freedman, 2012).

3.2 Medidas antropométricas

1 – Pressão arterial: aferida através do monitor de pressão arterial não invasivo acoplado ao aparelho de hemodiálise, com paciente sentado ou deitado, através do método oscilométrico.

2 – Peso: avaliado em balança digital calibrada, nos momentos imediatamente antes e após a sessão de hemodiálise.

3.3 Avaliação Bioquímica

Os pacientes que realizaram hemodiálise no serviço de Nefrologia do HC-UFPE realizaram a dosagem no sangue da ureia, creatinina, sódio, potássio e magnésio antes e após a realização da hemodiálise.

3.4 Avaliação por Doppler transcraniano

O Doppler transcraniano foi realizado com aparelho da DWL-EZbox, através das janelas transtemporais, sendo avaliadas as artérias cerebrais médias bilateralmente, entre as profundidades de 40 a 60 mm, a cada 2 mm, nos parâmetros velocidade média de fluxo (cm/segundo) e índice de pulsatilidade (medida de resistência vascular), calculado através da razão entre a diferença das velocidades sistólica e diastólica sobre a velocidade média. O exame foi realizado na primeira e quarta horas de hemodiálise com paciente sentado ou deitado pelo mesmo médico (ESM).

A amostra foi por conveniência em função do número de pacientes vinculados aos dois serviços.

3.5 Análise estatística

Para análise foi utilizado o pacote estatístico *SPSS Statistics*® para *Windows*®, versão 19.0 (*SPSS Inc., IBM Company, Chicago, IL, USA*).

A análise descritiva incluiu as médias (desvios-padrão) das variáveis contínuas e a distribuição absoluta (percentual) das categóricas.

As médias das variáveis foram comparadas entre os grupos pelo teste *t* de *Student* ou teste de *Mann-Whitney*, de acordo com a distribuição dos dados avaliada pelo Teste de *Kolmogorov-Smirnov*. A distribuição percentual das variáveis categóricas foi comparada entre os grupos pelo teste de χ^2 ou pelo teste exato de Fisher.

Na avaliação dos parâmetros do Doppler transcraniano, foram obtidas as médias dos valores de índice de pulsatilidade e velocidades médias de fluxo (cm/s) nas diferentes profundidades e comparados nos momentos: primeira hora e quarta hora de hemodiálise. Todos os testes estatísticos foram bicaudais e a significância baseada em α de 0,05.

Regressão logística foi realizada para determinar os preditores para cefaleia da diálise. Variáveis com valor de $p < 0,15$ na análise univariada foram incluídos na regressão logística por método de *stepwise*. As variáveis que permaneceram com o $p < 0,10$, foram

mantidas no modelo. Outra regressão logística foi realizada para determinar os fatores associados ao impacto funcional da cefaleia, avaliado pela escala HIT-6. Variáveis com valor de $p < 0,1$ na análise univariada foram incluídos na regressão logística (análise multivariada). As variáveis que permaneceram com o $p < 0,10$, foram mantidas no modelo.

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

4.1 Artigo – Cefaleia da diálise: prevalência, características, impacto e estudo vascular cerebral

EDUARDO SOUSA DE MELO

Hospital das Clínicas, Universidade Federal de Pernambuco, Brasil

RODRIGO PINTO PEDROSA

Pronto-Socorro Cardiológico de Pernambuco, Universidade de Pernambuco, Brasil

PEDRO AUGUSTO SAMPAIO ROCHA-FILHO

Hospital das Clínicas, Universidade Federal de Pernambuco, Brasil

Resumo

Introdução: A prevalência de pacientes que realizam tratamento hemodialítico no mundo vem crescendo. A cefaleia encontra-se entre os principais transtornos transdiálise. Existem poucos estudos que avaliem a cefaleia da diálise (CD) **Objetivos:** Determinar frequência, características, impacto da CD e comparar o comportamento vascular cerebral nos pacientes com e sem o diagnóstico desta cefaleia. **Métodos:** Este é um estudo transversal. Foram incluídos 100 pacientes submetidos consecutivamente à hemodiálise em duas unidades de hemodiálise na cidade do Recife, Brasil. Foram utilizados: questionário semi-estruturado, as escalas *Headache Impact Test* (HIT-6), *Hospital Anxiety and Depression Scale* (HADS) e *Short Form-36 Health Survey* (SF-36). Foram aferidos a pressão arterial e o peso e colhidos exames laboratoriais bioquímicos antes e após as sessões de hemodiálise e realizado Doppler transcraniano na primeira e quarta horas de hemodiálise para avaliação das artérias cerebrais médias. **Resultados:** 100 pacientes foram incluídos, idade média de 51,8 ($\pm 13,6$) anos, 50 eram mulheres, 49 tinham CD. O caráter pulsátil, início insidioso, localização bilateral e início da dor na

quarta hora de diálise, foram as características mais frequentes da CD. As mulheres, os com menor idade, maior escolaridade e maior tempo em programa de hemodiálise tiveram significativamente mais cefaleia da diálise (regressão logística). Os com CD tiveram significativamente pior qualidade de vida nos domínios dor ($p<0,05$; teste de Mann Whitney) e estado geral de saúde ($p<0,05$; teste de Mann Whitney) do SF-36. Ter uma renda familiar menor, ter ansiedade e ter da cefaleia da diálise tiveram associação significativa com um maior impacto da cefaleia (regressão logística). Não houve diferença entre valores de pressão arterial e exames bioquímicos e peso, antes e após a diálise entre os pacientes com e sem CD. O índice de pulsatilidade foi menor, nos com CD, tanto antes quanto após a hemodiálise ($p=0,02$, teste de Mann Whitney). Conclusões: A CD é frequente, ocorre mais nas mulheres, nos mais jovens, com maior escolaridade e maior tempo em programa de hemodiálise, tem impacto negativo na qualidade de vida dos pacientes. A avaliação por Doppler transcraniano sugere padrão de vasodilatação cerebral nos pacientes com CD.

Palavras-chave

Cefaleia, diálise, ansiedade, depressão, impacto, qualidade de vida, Doppler transcraniano

Abstract

Introduction: The prevalence of patients undergoing hemodialysis in the world is growing. Headache is one of the main dialysis disorders. There are few studies that assess the dialysis headache (DH) Objectives: To determine frequency, characteristics, DH impact and compare the cerebral arterial tone in patients with and without DH. Methods: This cross-sectional study. 100 patients who underwent hemodialysis were included in two hemodialysis units in Recife, Brazil. They were used: semi-structured questionnaire,

scales Headache Impact Test (HIT-6), Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) and Short Form-36 Health Survey (SF-36). Blood pressure, weight and biochemical laboratory tests were measured before and after hemodialysis sessions and performed transcranial Doppler in the first and fourth hours of hemodialysis evaluation of middle cerebral arteries. Results: 100 patients were included, mean age of 51.8 ($\pm$ 13.6) years, 50 were women, 49 had DH. The pulsatile character, insidious onset, bilateral location and onset of pain in the fourth hour of dialysis, were the most common features of the DH. Women, with younger age, higher education and more time on hemodialysis had significantly more Dialysis headache (logistic regression). The DH had significantly worse quality of life in the domains of pain ($p < 0.05$; Mann Whitney test) and general health ($p < 0.05$; Mann Whitney test) of the SF-36. Having a lower family income, anxiety and DH were significantly associated with a greater impact of headache (logistic regression). There was no difference between blood pressure and biochemical tests and weight before and after dialysis in patients with and without DH. The pulsatility index was lower, on DH, both before and after hemodialysis ($p = 0.02$, Mann-Whitney test). Conclusions: The DH is common, occurs more in women, in younger, more educated and more time on hemodialysis, has a negative impact on quality of life of patients. The evaluation by transcranial Doppler suggests cerebral vasodilation in patients with DH.

Key words

Headache, dialysis, anxiety, depression, impact, quality of life, transcranial Doppler

Autor correspondente

Eduardo Sousa de Melo

E-mail: eduardosoumelo@gmail.com

Introdução

O número de pacientes no mundo tratados para doença renal terminal é estimado em 3.200.000 pessoas. Essa prevalência aumenta num ritmo superior ao crescimento populacional e é maior nos países em desenvolvimento. A nefropatia hipertensiva, diabética e glomerulopatias são as principais causas de doença renal crônica (DRC) no mundo.

Aproximadamente 2.522.000 pessoas necessitam de terapia dialítica (hemodiálise ou diálise peritoneal) e cerca de 678.000 pacientes, de transplantes renais. A prevalência brasileira de pacientes em terapia dialítica é de 390 pacientes por milhão na população. (Lugon, 2009)

A cefaleia encontra-se entre os principais transtornos transdiálise. Cerca de 70% dos pacientes em hemodiálise apresentam cefaleia. (Bana, 1972; Antoniazzi, 2002) Estima-se que de 27 a 73% dos pacientes em hemodiálise poderiam ser considerados como portadores da cefaleia da diálise (CD). (Antoniazz, 2002; Bana, 1972; Göksan 2004) Apesar da alta prevalência, não há estudos sobre o impacto dessa cefaleia na vida desses pacientes. (Melo, 2016)

Para se classificar uma cefaleia como cefaleia da diálise, o paciente deve ter tido pelo menos três episódios de cefaleia aguda e deve haver pelo menos duas das seguintes evidências de causalidade das seguintes: 1 – A cefaleia deve se iniciar durante a sessão de hemodiálise; 2 A cefaleia deve piorar durante a sessão de hemodiálise e/ou se resolver em até 72 horas após término desta; 3 - A cefaleia deve cessar após transplante renal e término da hemodiálise. (ICHD, 2013)

Esta cefaleia tem como características mais frequentes um caráter pulsátil, frontal bilateral, ter intensidade moderada a forte e se iniciar poucas horas após começo da sessão dialítica, podendo vir acompanhada de náuseas e vômitos. (Antoniazzi, 2002; Bana, 1972;

Göksan, 2004). Não há ensaios clínicos que avaliem o tratamento abortivo ou profilático desta cefaleia.

A fisiopatologia da CD ainda não se encontra completamente elucidada. Alguns fatores parecem estar associados, tais como o tipo de solução usada (acetato tem maior risco do que o bicarbonato) (Göksan, 2004), as variações da uréia, sódio, magnésio, pressão arterial, do peso (Goksel, 2006; Levin, 2012), do peptídeo relacionado ao gene da calcitonina (CGRP) e da substância P durante a diálise (Evans, 2009). A barreira hemato-encefálica pode ter papel importante para o surgimento da cefaleia. O gradiente de concentração entre o cérebro e o sangue que ocorre durante a diálise com consequente passagem de água livre pela barreira hemato-encefálica pode levar a um edema cerebral em alguns pacientes e consequentemente, a cefaleia. (Goksel, 2006; Levin, 2012)

Apesar da alta prevalência, a CD é pouco estudada, dificultando, assim, o reconhecimento de suas características, a compreensão sobre seus mecanismos fisiopatológicos e o seu manejo. Este estudo tem como objetivos estudar a prevalência, características, impacto da cefaleia da diálise e comparar o comportamento da vasculatura cerebral nos pacientes em hemodiálise com e sem o diagnóstico desta cefaleia.

Métodos

Este é um estudo transversal. Os pacientes maiores de 18 anos de idade e portadores de insuficiência renal crônica, consecutivamente submetidos à hemodiálise no período de setembro de 2015 a janeiro de 2016 no serviço de nefrologia do HC-UFPE e na clínica de hemodiálise Multirim, na cidade do Recife, no Brasil foram incluídos no estudo. Em ambos serviços, utilizou-se o bicarbonato na solução dialítica.

Foram excluídos os pacientes com menos de seis meses de terapia hemodialítica; comprometimento cognitivo, alteração da consciência ou dificuldade de comunicação

verbal que dificultassem nas avaliações; portadores de doenças potencialmente causadoras de cefaleias secundárias; que usassem medicamentos profiláticos para cefaleia.

Todos os pacientes foram avaliados por neurologista com experiência no diagnóstico e tratamento de cefaleias (ESM) que os entrevistou e realizou exame clínico e neurológico antes da realização da sessão de hemodiálise.

Instrumentos utilizados:

1 - Questionário semi-estruturado contendo dados sócio-demográficos, sobre a insuficiência renal crônica e seu tratamento (etiologias, tempo de início de hemodiálise, medicações em uso, sobre a presença e características das cefaleias apresentadas na vida (tempo de início, duração da crise, frequência, padrão da dor, fatores associados e medicações usadas), sobre a presença e características da cefaleia da diálise (tempo de início em relação ao início do tratamento dialítico, hora em que se inicia a dor em relação ao início da sessão de hemodiálise, duração da crise, frequência, padrão da dor, fatores associados, fatores de melhora e piora e medicações usadas).

2 – A versão brasileira do *Headache Impact Test* (HIT-6): questionário estruturado utilizado para estimar o grau de comprometimento da cefaleia na qualidade de vida do paciente. Utiliza seis perguntas direcionadas para a frequência com que a dor interfere com atividades da vida diária, as respostas são graduadas numa escala de cinco níveis e a pontuação final varia de 36 a 78 pontos. A repercussão da cefaleia é proporcional ao aumento na pontuação, sendo pontuação igual ou superior a 60 considerado “impacto grave”, entre 56 e 59 pontos, “impacto substancial”, entre 50 e 55 pontos, “algum impacto” e pontuação igual ou inferior a 49, considerado como “mínimo ou impacto ausente”. (Gandek 2003) Os pacientes que não apresentaram cefaleias foram classificados na categoria “mínimo ou impacto ausente”

3 - A versão brasileira do *Hospital Anxiety and Depression Scale* (HADS): permite diagnosticar a presença de sintomas depressivos e ansiosos. Composta por 14 perguntas que contém queixas facilmente identificáveis pelo paciente, com cada resposta graduada de zero a três. Subdividida em duas escalas, ansiedade e depressão, fornece uma pontuação separada que varia de zero a 21 pontos. A presença de ansiedade e depressão foi determinada por uma pontuação igual ou maior que oito em cada uma das subescalas. (Botega, 1995)

4 - A versão brasileira do Short Form-36 Health Survey (SF-36): permite avaliar qualidade de vida em 8 categorias: Capacidade funcional; Limitação por aspectos físicos; Dor; Estado geral de saúde; Vitalidade; Aspectos sociais; Limitação por aspectos emocionais e Saúde mental. Os escores de cada domínio variam de 0 a 100. Quanto pior os escores, pior a qualidade de vida. (Ciconelli, 1999)

Os questionários foram aplicados durante as sessões de hemodiálise.

As cefaleias foram classificadas de acordo com os critérios diagnósticos da Terceira edição da Classificação Internacional de Cefaleias (ICHD-3).

O abuso de cafeína foi considerado quando os pacientes referiam fazer uso de 6 ou mais xícaras de café por dia. (Freedman, 2012)

Medidas antropométricas:

1 – Pressão arterial: aferida através do monitor de pressão arterial não invasivo acoplado ao aparelho de hemodiálise, com paciente sentado ou deitado, através do método oscilométrico.

2 – Peso: avaliado em balança digital calibrada, nos momentos imediatamente antes e após a sessão de hemodiálise.

Avaliação Bioquímica:

Os pacientes que realizaram hemodiálise no serviço de Nefrologia do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco realizaram a dosagem no sangue da ureia, creatinina, sódio, potássio e magnésio antes e após a realização da hemodiálise.

Avaliação por Doppler transcraniano:

O Doppler transcraniano foi realizado com aparelho da DWL-EZbox, através das janelas transtemporais, sendo avaliadas as artérias cerebrais médias bilateralmente, entre as profundidades de 40 a 60 mm, a cada 2 mm, nos parâmetros velocidade média de fluxo (cm/segundo) e índice de pulsatilidade (medida de resistência vascular), calculado através da razão entre a diferença das velocidades sistólica e diastólica sobre a velocidade média. O exame foi realizado na primeira e quarta horas de hemodiálise com paciente sentado ou deitado pelo mesmo médico (ESM).

A amostra foi por conveniência em função do número de pacientes vinculados aos dois serviços.

Análise estatística

Para análise foi utilizado o pacote estatístico *SPSS Statistics*® para *Windows*®, versão 19.0 (*SPSS Inc., IBM Company, Chicago, IL, USA*).

A análise descritiva incluiu as médias (desvios-padrão) das variáveis contínuas e a distribuição absoluta (percentual) das categóricas.

As médias das variáveis foram comparadas entre os grupos pelo teste *t* de *Student* ou teste de *Mann-Whitney*, de acordo com a distribuição dos dados avaliada pelo Teste de *Kolmogorov-Smirnov*. A distribuição percentual das variáveis categóricas foi comparada entre os grupos pelo teste de χ^2 ou pelo teste exato de Fisher.

Na avaliação dos parâmetros do Doppler transcraniano, foram obtidas as médias dos valores de índice de pulsatilidade e velocidades médias de fluxo (cm/s) nas diferentes profundidades e comparados nos momentos: primeira hora e quarta hora de hemodiálise.

Todos os testes estatísticos foram bicaudais e a significância baseada em α de 0,05.

Regressão logística foi realizada para determinar os preditores para cefaleia da diálise. Variáveis com valor de $p < 0,15$ na análise univariada foram incluídos na regressão logística por método de *stepwise*. As variáveis que permaneceram com o $p < 0,10$, foram mantidas no modelo. Outra regressão logística foi realizada para determinar os fatores associados ao impacto funcional da cefaleia, avaliado pela escala HIT-6. Variáveis com valor de $p < 0,1$ na análise univariada foram incluídos na regressão logística (análise multivariada). As variáveis que permaneceram com o $p < 0,10$, foram mantidas no modelo.

Resultados

Cem pacientes foram incluídos no estudo, 52 faziam diálise no Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco e 48 na clínica Multirim. A idade média foi de 51,8 ($\pm 13,6$) anos, 50% eram mulheres, a escolaridade média foi de 7,7 ($\pm 3,5$) anos de estudo e 41% tinha renda familiar mensal até dois salários mínimos (SM) brasileiros (um salário mínimo = US\$ 270.00). Esses pacientes estavam submetidos à hemodiálise há uma média de 54 ($\pm 59,3$) meses e apresentavam diagnóstico de DRC há uma média de 100,4 ($\pm 113,3$) meses. A distribuição de raça foi definida por 45% pardos, 32% negros e 23% brancos. Quanto ao estado civil, 43% eram casados, 33% solteiros, 10% uniões estáveis, 7% divorciados e 7% viúvos.

Quanto a etiologia da doença renal crônica (DRC), 39% tinham nefropatia hipertensiva, 16% nefropatia diabética, 10% nefropatia por glomerulopatia, 10% tinham nefropatia por uropatia obstrutiva, 1% tinham nefropatia hipertensiva e diabética associados e 23% tinham outras causas, tais como nefropatia secundária a drogas, doença renal policística, tuberculose, nefrectomia por trauma e por câncer renal, síndrome hemolítico-urêmica, esclerodermia e arterite de Takayasu.

Setenta e seis por cento tinham cefaleias primárias, dos quais 25% tinham migrânea e 51% tinham cefaleia tensional. Vinte e oito por cento tinha ansiedade e 25%, depressão.

Quarenta e nove por cento dos pacientes tinha cefaleias que preenchiam os critérios para cefaleia da diálise (CD) de acordo com a International Headache Society (ICHD-3). O impacto funcional da cefaleia na vida desses pacientes foi avaliado pela escala HIT-6 e 16 pacientes (32,65%) estavam na categoria impacto grave (HIT-6 igual ou superior a 60 pontos), 4 (8,16%) tinham impacto substancial (HIT-6 entre 56 e 59 pontos), 7 (14,28%) tinham algum impacto (HIT-6 entre 50 e 55 pontos) e 22 (44,89%) estavam no grupo com impacto mínimo ou ausente (HIT-6 igual ou inferior a 49 pontos).

A tabela 1 mostra as características da cefaleia da diálise. O padrão mais frequentemente encontrado foi um padrão equivalente ao da cefaleia tipo tensional, cefaleia se iniciou na maioria dos casos na terceira ou quarta hora após o início da hemodiálise, teve início insidioso e tem menor intensidade e frequência quando comparado ao início do quadro. A tabela 2 avalia que características dos pacientes estão relacionadas à DH. As mulheres, os com menor idade, maior escolaridade e maior tempo em programa de hemodiálise tiveram significativamente mais cefaleia da diálise (regressão logística).

A figura 1 compara a qualidade de vida de quem tem e de quem não tem DH. Os com DH tiveram significativamente pior qualidade de vida nos domínios Dor e Estado geral de Saúde do SF-36.

A tabela 3 avalia a associação entre características dos pacientes e o impacto das cefaleias. Ter uma renda familiar menor, ter ansiedade e ter da cefaleia da diálise tiveram associação significativa com um maior impacto da cefaleia (regressão logística).

Dezessete pacientes não realizaram Doppler transcraniano porque não apresentavam janela óssea transtemporal adequada para realização do exame. A tabela 4 mostra a comparação entre as medidas antropométricas, de eletrólitos e do Doppler transcraniano

antes e depois da sessão de hemodiálise entre os que tinham ou não cefaleia da diálise. Não houve diferença entre os 2 grupos em relação as medidas de peso e pressão arterial ou as dosagens bioquímicas. O índice de pulsatilidade, que avalia a resistência dos vasos estudados, foi significativamente menor no grupo com cefaleia da diálise nas artérias cerebrais médias direitas e esquerdas antes da hemodiálise e nas artérias cerebrais médias esquerdas após a diálise.

Discussão

Nosso estudo encontrou uma frequência de 49% de pacientes com CD. A frequência da CD variou nos estudos prévios de 27 a 73%. (Antoniazzi, 2002; Bana, 1972; Göksan, 2004; Goksel 2006). A variação de frequência pode estar relacionada aos critérios de classificação (ICHD), criados em 1988 e modificados posteriormente em 2004 e 2013.

A presença de outras cefaleias associadas foi encontrada em 39 (79,6%) no grupo da CD. A alta frequência de outras cefaleias na população está de acordo com estudos prévios (Jesus, 2009; Antoniazzi, 2009). Esses dados demonstram que a amostra do estudo atual, apesar de ter sido por conveniência, parece refletir características semelhantes a estudos prévios.

As características da cefaleia da diálise mais comuns nesse estudo foram início insidioso, caráter pulsátil, intensidade moderada, localização bilateral, sendo a dipirona o analgésico mais utilizado por esses pacientes. Tais características são concordantes com estudos prévios. (Antoniazzi, 2002, Göksan 2004, Goksel 2006, de Jesus, 2009)

A terceira e quarta horas foram o momento mais frequentes de início da cefaleia (tabela 2). Esse dado está de acordo com literatura prévia e pode estar associado aos níveis de óxido nítrico que parecem estar mais elevados no final da diálise. (Antoniazzi 2009)

As mulheres, os com menor idade, maior escolaridade e maior tempo em programa de hemodiálise tiveram significativamente mais cefaleia da diálise. A maior frequência do sexo feminino no grupo da cefaleia da diálise também foi observada por Göksan em 2004, quando foi descrita frequência de 60% nesse grupo, comparando com 40% no grupo sem cefaleia da diálise. Além disso, o sexo feminino prevalece em outras cefaleias, especialmente na migrânea, incluindo a crônica. (Antonaci 2016, Wang 2016) A correlação negativa da cefaleia com a idade é descrita em outras cefaleias como a migrânea. (Wang 2016). No entanto, a correlação da CD com maior escolaridade não é concordante com outras cefaleias onde foram descritas correlações negativas, ou seja, menor grau de instrução com maior frequência de cefaleia. Tal fato poderia ser explicado nessa população através de uma maior percepção e valorização dos sintomas álgicos no grupo de escolaridade maior. O maior tempo de hemodiálise estava relacionado a CD, isso pode sugerir que a doença renal crônica dialítica parece ser um fator de risco tempo-dependente para complicações vasculares, como doença coronariana, doença vascular periférica e doença cerebrovascular. Possivelmente o dano endotelial associado a doença renal crônica parece estar relacionado a CD, seja através de neuropeptídeos, seja por modificações da reatividade vascular cerebral.

A avaliação de ansiedade e depressão na CD não foi relatada em estudos prévios. No atual, através da escala HADS, houve uma tendência a mais ansiedade. No entanto não houve diferença entre os grupos quanto a depressão. Esse dado sugere que pacientes ansiosos estariam mais propensos a apresentarem cefaleia da diálise, assim como já foi observado em outras cefaleias, incluindo a primárias. (Albuquerque, 2013)

Não encontramos relação da CD com variações eletrolíticas, de peso e de pressão arterial. Goksel sugeriu em estudo de 2006 que baixos níveis de magnésio e alto níveis de sódio podem estar associados ao risco de cefaleia da diálise. Göksan descreveu que maiores

variações de ureia estavam relacionadas a cefaleia da diálise, assim como níveis tensionais mais elevados no momento pré-diálise. (Antoniazzi 2002)

O nosso trabalho foi o primeiro a avaliar o impacto da cefaleia da diálise na vida dos pacientes. Esta cefaleia teve um impacto significativo na vida dos pacientes e maior do que as cefaleias primárias apresentadas por estes. Apesar dos pacientes com insuficiência renal terem frequentemente outras causas de dor como a dor neuropática e câimbras, os com esta cefaleia tiveram uma avaliação significativamente pior do seu estado geral de saúde e uma maior interferência da dor na sua qualidade de vida.

Doadores de óxido nítrico são indutores de cefaleia que tipicamente se inicia após 4 horas da infusão do mesmo. A cefaleia da hemodiálise se inicia mais frequentemente na terceira e quarta hora de hemodiálise, períodos em que o óxido nítrico e a bradicinina aumentam seus valores séricos. Esse fato pode ser um deflagrador das crises de cefaleia nesse período. O óxido nítrico apresenta ação vasodilatadora, porém, até então, não havia relatos de fenômenos vasculares cerebrais detectados nos pacientes com cefaleia da diálise.

Atualmente, estudos em fase 1 e 2, além de resultados preliminares de fase 3 de ensaios clínicos com anticorpos monoclonais, anti-CGRP (peptídeo relacionado ao gene da calcitonina) e antagonistas do receptor de CGRP para tratamento de migrânea têm sido relatados. O CGRP tem potente ação vasodilatadora e o antagonismo dessa ação, trazido por administração parenteral (venosa ou subcutânea) desses fármacos em frequência mensal, parece trazer benefício sintomático nos pacientes com enxaqueca. (Giamberardino 2016, Antonaci 2016). Em estudo realizado por Alessandri em 2006, foram avaliados neuropeptídeos (CGRP e substância P) colhidos na fístula arteriovenosa dos pacientes em hemodiálise nos momentos pré e pós diálise e comparados em dois grupos: os com e sem CD. A concentração basal (pré-diálise) plasmática de CGRP foi

mais elevada nos pacientes com CD comparando com outros pacientes sem CD. As concentrações de CGRP estavam reduzidas após hemodiálise nos dois grupos. Não houve diferença entre os dois grupos quanto aos níveis de substância P.

O efeito da hemodiálise na circulação cerebral já havia sido descrito por Hata em 1994, em estudo por Doppler transcraniano. Nesse trabalho, ele encontrou velocidades de fluxo das artérias cerebral média e basilar reduzidos comparando-se os momentos imediatamente antes e após a diálise. A avaliação dos pacientes com cefaleia da diálise por Doppler transcraniano nunca havia sido reportada. Detectamos velocidade médias de fluxo das artérias cerebrais médias mais altas no grupo de pacientes com cefaleia da diálise comparando-se ao grupo sem cefaleia. No entanto, a análise estatística não demonstrou diferença significativa. Já a avaliação do índice de pulsatilidade, medida de resistência vascular, foi demonstrado, no grupo com cefaleia da diálise, que a média dos índices de pulsatilidade apresentavam-se mais baixos nas artérias cerebrais médias bilateralmente no momento da primeira hora de hemodiálise e no lado esquerdo no momento da quarta hora de diálise, com diferenças estatisticamente significativas. Tais achados, em combinação, sugerem padrão de vasodilatação cerebral no grupo da cefaleia da diálise.

Esse padrão de vasodilatação nos pacientes com CD parece estar concordante com os estudos já relatados acima, relacionados aos neuropeptídeos. O aumento do óxido nítrico no final da hemodiálise poderia levar a vasodilatação cerebral e consequentemente cefaleia. Já a elevação do CGRP no momento pré-diálise no grupo de pacientes com CD poderia ser considerada como um fator de predisposição a ocorrência da CD, demonstrando, talvez, um estado de vasodilatação mantida nesses pacientes, possivelmente associada a falência de mecanismos compensatórios de auto-regulação cerebral.

O estudo apresenta limitações. A amostra foi selecionada por conveniência. A avaliação por Doppler transcraniano foi realizada apenas nas artérias cerebrais médias. Os fenômenos vasculares cerebrais podem ocorrer de forma assimétrica e, a depender da condição clínica, mais em território vértebro-basilar ou carotídeo. Nesse estudo não foram avaliados testes vasoreatividade cerebral como o *breath-hold test*. Sugerimos novos estudos, avaliando a circulação cerebral posterior, reserva funcional vascular cerebral e dosagens concomitantes de neuropeptídeos.

Referências bibliográficas

1. ALBUQUERQUE, A.V.; ALBUQUERQUE, L.H.M.; MOREIRA-FILHO, P.F. Ansiedade e Depressão em pacientes migranosos. *Rev Neurocienc* 2013;21(1):22-27
2. ANTONACI, F. *et al.* Recent advances in migraine therapy. *SpringesPlus* 2016. 5:637
3. ANTONIAZZI, A.L. *et al.* Cefaleia Relacionada à Hemodiálise: Análise dos possíveis fatores desencadeantes e o tratamento empregado. *Arquivos de Neuropsiquiatria*.2002 Set; 0(3) p. 614-618
4. ANTONIAZZI, A.L., *et al.* Headache associated with dialysis: the International Headache Society criteria revisited. 2003; 23:146-149
5. BANA, D.S.; YAP, A.U.; GRAHAM, J.R. Headache during hemodialysis. *Headache* 1972; 112:1-14
6. BARRET, K.M.; ACKERMAN, R.H.; GAH, G. Basilar and middle cerebral artery reserve: a comparative study using Transcranial Doppler and breath-holding technique. *Stroke*, 2001,32: 2793-2796
7. BATISTA, L.K.C. *et al.* Manuseio da Doença Renal Crônica em Pacientes com Hipertensão e Diabetes. *Jornal Brasileiro de Nefrologia*. Out 2005; 27(1), p. 8-14.
8. BORTEGA, N.J. *et al.* Transtornos do humor em enfermaria de clínica médica e validação de escala de medida (HAD) de ansiedade e depressão. *Revista de Saúde Pública*. 1995; **29**.

9. CICONELLI, R.M. *et al.* Tradução para língua portuguesa e validação do questionário genérico de avaliação de qualidade de vida SF-36 (SF-36 Brasil). *Rev Bras Reumatol* 1999;39 n 3 143-150
10. EVANS, R.W. Headache and Hemodialysis. *Headache*. 2009; 49:463-466
11. FREEDMAN, N.D. *et al.* Association of coffee drinking with total and cause-specific mortality. *New England Journal of Medicine*. 2012; 366:1891-904
12. GANDEK, B. *et al.* Translating the Short-Form Headache Impact Test (HIT-6) in 27 countries: methodological and conceptual issues. *Quality of life research : an international journal of quality of life aspects of treatment, care and rehabilitation*. 2003; **12**: 975-9
13. GIAMBERARDINO, M.A., *et al.* Anti-GNRP monoclonal antibodies in migraine: current perspectives. *Intern Emerg Med*. 2016; 1-13
14. GÖKSAN, B, *et al.* Hemodialysis related headache. *Cephalalgia*, 2004; 24:284–287.
15. GOKSEL, B. K. *et al.* Is low blood magnesium level associated with hemodialysis headache? *Headache* 2006; 46:40-45
16. HATA, R. *et al.* Effects of hemodialysis on cerebral circulation evaluated by transcranial Doppler ultrasonography. *Stroke*, 1994; 25; 408-12
17. HEADACHE CLASSIFICATION COMMITTEE OF THE INTERNATIONAL HEADACHE SOCIETY (IHS). The International Classification of Headache Disorders, 3rd Edition (beta version). *Cephalalgia*, vol. 33, n.9, p. 629-808, 2013.
18. JESUS, A. C. F. *et al.* Clinical description of hemodialysis headache in end-stage renal disease patients. *Arq Neuropsiquiatr*;67 (4): 978-981. 2009
19. LIPTON, R.B.; STEWART, W.F.; DIAMOND, S. *et al.* Prevalence and burden of migraine in the United States: data from the American Migraine Study II. *Headache*, vol.41, n.7, p. 646-657, 2001.
20. LIPTON, R.B.; BIGAL, M.E. The social impact and burden of headache. In: NAPPI, G.; MOSKOWITZ M.A, Editors. *Headache – Handbook of Clinical Neurology 3rd Series Volume 97*, Amsterdam, Elsevier, p.23-32, 2011.
21. MELO, E.S.; AGUIAR, F.C.; ROCHA-FILHO, P.A.S. Dialysis Headache: a Narrative Review. *Headache Currents*, p. 1-4, 2016
22. NIKIE, M.P. *et al.* Caffeine-withdrawal headache induced by hemodialysis. *J Headache Pain*; 10:291-293, 2009
23. PATEL, N.; DALAL, P.; PANESAR, M. Dialysis Disequilibrium Syndrome: a narrative review. *Fellow's Forum in Dialysis*. 2008; 20:493-498

24. SANTOS, K. A. L. M. *et al.* Cefaleia relacionada à hemodiálise: história prévia de cefaleia é um fator de risco. *Migrâneas cefaleia*; 12:112-114, 2009
25. SHERMAN R.A.; DAGIRDAS, J.T. Ing TS. (2007). Complications during hemodialysis. In: *Handbook of Dialysis* . Ed. Daugirdas JT, Blake PG, Ing TS. 4º Ed Wolter Kluwer /Lippincott Williams & Wilkins.Philadelphia. pg 170-191
26. STEINER, T.J.; STOVNER L.J.; BIRBECK, G.L. Migraine: The seventh disabler. *Cephalalgia*, vol.33, n.5, p. 289-290, 2013.
27. STEWART, W.F. *et al.* Lost productive time and cost due to common pain conditions in US workforce. *JAMA*, vol.290, n.18. p. 2443-2454, 2003.
28. STOVNER, L.J. *et al.* The global burden of headache: a documentation of headache prevalence and disability worldwide. *Cephalalgia*, 2007, vol.27, n.3, p. 193-210, 2007.
29. TORRES, G. F. *et al.* Devising and validating a headache diary in a series of patients with chronic daily headache from Colombia. *Arq. Neuro-Psiquiatr*, vol.70, n.1, pp. 40-44, 2012.
30. WANG, X. *et al.* Prevalence, associated factors and impact on quality of life of migraine in a community in Northeast China. *J Oral Facial Pain Headache*. 2016; 30(2); 139-49

Tabela 1. Características da cefaleia da diálise (n=49)

Característica		
Início - n (%)	Insidioso	39 (79,6%)
	Súbito	10 (20,4%)
Caráter - n (%)	Pulsátil	36 (73,5%)
	Aperto	11 (22,4%)
	Pontada	2 (4,1%)
Intensidade (EAD) – Média ($\pm$ DP)		6,7 ($\pm$ 2,1)
Duração (minutos) - Média ($\pm$ DP)		215,2 ($\pm$ 429,2)
Fotofobia - n (%)		18 (36,7%)
Fonofobia - n (%)		21 (42,9%)
Piora aos exercícios - n (%)		9 (18,4%)
Náuseas - n (%)		24 (49%)
Vômitos - n (%)		14 (28,6%)
Aura - n (%)		3 (6,1%)
Sinais autonômicos - n (%)		1 (2%)
Início da cefaleia em relação a diálise (hora) - n (%)	Primeira	1 (2%)
	Segunda	8 (16,3%)
	Terceira	16 (32,7%)
	Quarta	24 (49%)
Localização - n (%)	Bilateral	34 (69,4%)
	Unilateral	9 (18,3%)
	Ora unilateral/ora bilateral	6 (12,2%)
Padrão da cefaleia - n (%)	Tensional	26 (53,1%)
	Migranoso	22 (44,9%)
	Tensional/Migranoso	1 (2%)
Medicação utilizada na crise de cefaleia da diálise - n (%)	Dipirona	34 (69,4%)
	Paracetamol	8 (16,3%)
	Dipirona/Paracetamol	4 (8,2%)
	Outras	3 (6,1%)
Cefaleia da diálise nos últimos 30 dias – n (%)		26 (53,1%)
Número de sessões com cefaleia nos últimos 30 dias – Média ($\pm$ DP)		2 ($\pm$ 2,8)
Tempo de término da cefaleia após fim da diálise (minutos) – Média ($\pm$ DP)		180,4 ($\pm$ 421,1)
Comportamento da intensidade da cefaleia ao longo dos meses – n (%)	Igual ao início	12 (24,5%)
	Mais intensa	9 (18,4%)
	Menos intensa	28 (57,1%)
Comportamento da frequência da cefaleia ao longo dos meses – n (%)	Igual ao início	7 (14,3%)
	Mais frequente	9 (18,4%)
	Menos frequente	33 (67,3%)

Legenda: DP – desvio padrão; EAD – Escala analógica de dor (0-10)

Tabela 2: Associação entre características dos grupos com e sem cefaleia da diálise (CD)

Características	Com CD n=49	Sem CD n=51	p (análise univariada)	Odds ratio (95% IC) (regressão logística)	p (regressão logística)
Idade (anos): Média ($\pm$ DP)	47,6 ($\pm$ 13,5)	55,9 ($\pm$ 12,5)	<0,01	1,05 (1,01- 1,08)	<0,01
Sexo					
Feminino – n=50	34 (68%)	16 (32%)	<0,01	5,04 (1,95- 13,04)	<0,01
Masculino – n=50	15 (30%)	35 (70%)			
Estado civil casado/união estável n=53	24 (45,3%)	29 (54,7%)	0,43	-	
solteiro/divorciado/viúvo n=47	25 (53,2%)	22 (46,8%)			
Escolaridade					
até 7 anos (n=37)	11 (29,7%)	26 (70,3%)	0,07	3,86 (1,4-10,7)	0,02
$\geq$ 8 anos (n=63)	38 (60,3%)	25 (39,7%)			
Tempo de hemodiálise (meses)	63,1 ($\pm$ 65,5)	45,3 ($\pm$ 51,7)	0,13	0,99 (0,98-1)	0,04
Renda familiar					
até 2 salários mínimos (n=41)	20 (48,8%)	21 (51,2%)	0,97	-	-
>2 salários mínimos (n=59)	29 (49,2%)	30 (50,8%)			
Migrânea (n=25)	17 (68%)	8 (32%)	0,03	-	-
Cefaleia tensional (n=51)	22 (43,1%)	29 (56,9%)	0,23	-	-
Abuso de cafeína (n=7)	3 (42,9%)	4 (57,1%)	0,73	-	-
Ansiedade (pontos HAD-A)					
HAD-A $\geq$ 8 n=28	18 (64,3%)	10 (35,7%)	0,06	-	-
HAD-A<8 n=72	31 (43%)	41 (57%)			
Depressão (pontos HAD-D)					
HAD-D $\geq$ 8 n=25	14 (56%)	11 (44%)	0,42	-	-
HAD-D<8 n=75	35 (46,7%)	40 (53,3%)			

Legenda: DP- desvio padrão; HAD-A –Escala de ansiedade; HAD-D – Escala de depressão
- não se aplica

Tabela 3. Associação entre características dos pacientes e o impacto das cefaleias)

Características		Alto impacto da cefaleia (HIT-6 >55) n=21	Baixo impacto da cefaleia (HIT-6 <56) n=79	p (análise univariada)	Odds ratio (95% IC) (regressão logística)	p (regressão logística)
Idade (anos): Média ($\pm$ DP)		47,6 ($\pm$ 13,5)	55,9 ($\pm$ 12,5)	0,07	-	-
Sexo	Feminino (n=50)	18 (36%)	32 (64%)	0,001	-	-
	Masculino (n=50)	3 (6%)	47 (94%)			
Raça	Branca (n=23)	5 (21,7%)	18 (78,3%)	0,93	-	-
	Negra (n=32)	6 (18,8%)	26 (81,2%)			
	Parda (n=45)	10 (22,2%)	35 (77,8%)			
Escolaridade						
até 7 anos (n=37)		4 (10,8%)	33 (89,2%)	0,063	-	-
8 ou mais anos (n=63)		17 (27%)	46 (73%)			
Estado civil						
casado/união estável (n=53)		8 (15%)	45 (85%)	0,128	-	-
solteiro/divorciado/viúvo (n=47)		13 (27,7%)	34 (76,3%)			
Tempo de hemodiálise (meses)		61,8 ($\pm$ 64,7)	51,9 ($\pm$ 58)	0,49	-	-
Renda familiar						
(n=41)	até 2 salários mínimos	14(34,1%)	27 (65,9%)	0,01	0,18	0,02*
	>2 salários mínimos (n=59)	7 (11,9%)	52 (88,1%)		(0,04-0,73)	
Migrânea (n=25)		11 (44%)	14 (56%)	0,02	-	-
Cefaleia tensional (n=51)		7 (13,7%)	44 (86,3%)	0,074	-	-
Abuso de cafeína n=7		2(28,6%)	5(71,41%)	0,613	-	-
Ansiedade						
HADS > 7		13 (46,4%)	15 (53,6%)	<0,001	8,8	<0,01*
HADS <= 7		8 (11,1%)	64 (88,9%)		(1,9-40,8)	
Depressão (HADS > 7)						
HADS > 7		9 (36%)	16 (64%)	0,038	-	-
HADS <=7		12 (16%)	63 (84%)			
Cefaleia da diálise						
com n=49		20 (40,8%)	29 (59,2%)	<0,01	24,4	<0,05*
sem n=51		1 (2%)	50 (98%)		(2,6-226,6)	

Legenda: HAD-A – escala de ansiedade

HAD-D – escala de depressão

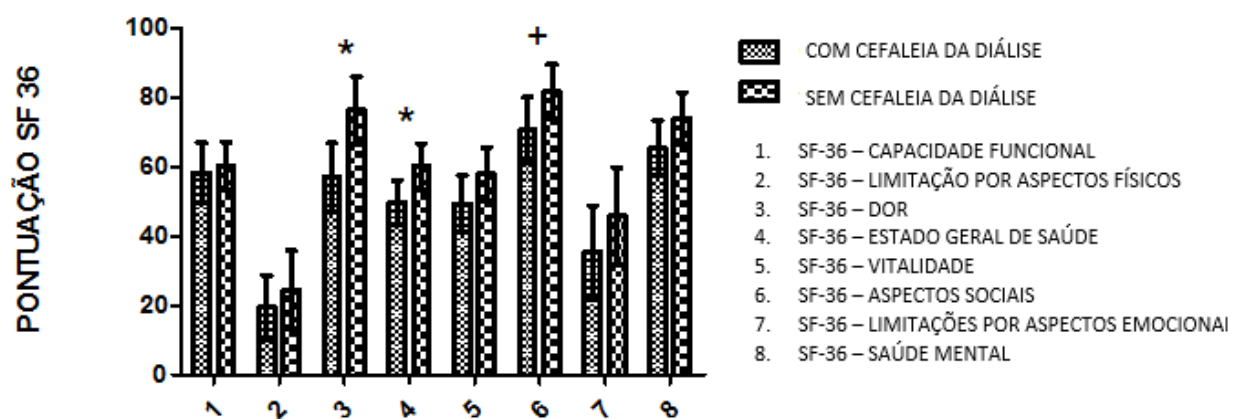
*p<0,05

Tabela 4. Comparação entre as medidas antropométricas, de eletrólitos e do Doppler transcraniano antes e depois da sessão de hemodiálise entre os que tinham ou não cefaleia da diálise

	Com cefaleia da diálise (Média ± DP)	Sem cefaleia da diálise (Média ± DP)	p
Ureia pré-diálise	127,4 (±51,4)	143,6 (±45,9)	0,26
Ureia pós-diálise	38,9 (±29,9)	43,58 (±20,9)	0,18
Creatinina pré-diálise	8,45 (±2,7)	10,5 (±4,1)	0,08
Creatinina pós-diálise	3 (±1,74)	3,32 (±2,06)	0,62
Sódio pré-diálise	134,3 (±5,2)	132,9 (±5,3)	0,37
Sódio pós-diálise	132,7 (±2,5)	131,9 (±7,1)	0,7
Magnésio pré-diálise	2,39 (±0,41)	2,36 (±0,33)	0,9
Magnésio pós-diálise	2,05 (±0,2)	2,07 (±0,2)	0,83
Potássio pré-diálise	4,82 (±1)	5,24 (±0,9)	0,13
Potássio pós-diálise	3,59 (±0,67)	3,37 (±0,59)	0,31
Peso pré-diálise	65,2 (±20,9)	69,1 (±14,8)	0,1
Peso pós-diálise	63,1 (±20,3)	66,9 (±14,3)	0,12
PAS pré-diálise	145,3 (± 26)	140,1 (±28,9)	0,41
PAS pós-diálise	143,8 (±28,6)	140,2 (±32,1)	0,61
PAD pré-diálise	77,7 (±14)	73,2 (±15,8)	0,21
PAD pós-diálise	77,8 (±16,6)	77,8 (±17,6)	0,92
Vm fluxo ACM direita pré-diálise (média)	51,3 (±14,2)	46 (±12,2)	0,13
Vm fluxo ACM esquerda pré-diálise (média)	51,4 (±16,3)	47 (±12,8)	0,38
Vm fluxo ACM direita pós-diálise (média)	45,6 (±16,8)	41,4 (±10,9)	0,55
Vm fluxo ACM esquerda pós-diálise (média)	43,2 (±15,2)	41,9 (±13,4)	0,98
IP ACM direita pré-diálise (média)	0,97 (±0,25)	1,1 (±0,26)	0,01*
IP ACM esquerda pré-diálise (média)	0,99 (±0,31)	1,09 (±0,25)	0,02*
IP ACM direita pós-diálise (média)	1,08 (±0,3)	1,2 (±0,42)	0,13
IP ACM esquerda pós-diálise (média)	1,04 (±0,33)	1,21 (±0,41)	0,02*

Legenda: PAS – pressão arterial sistólica; PAD – pressão arterial diastólica; Vm fluxo – velocidade média de fluxo; ACM – artéria cerebral média; IP – índice de pulsatilidade; * $p < 0,05$ (teste de Mann Whitney)

Gráfico 1. Qualidade de vida (SF-36) e cefaleia da diálise



LEGENDA: MÉDIA+/- DP. * P<0,05; + P=0,06; DEMAIS, P>0,05

5 CONCLUSÕES

- A frequência de cefaleia da diálise nos pacientes atendidos na Unidade de Hemodiálise do Serviço de Nefrologia do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco e na Unidade de Diagnóstico e Terapia Renal (Multirim) foi de 49%.
- As características clínicas da cefaleia da hemodiálise foram início insidioso, caráter pulsátil, intensidade moderada, localização bilateral, início mais frequente na terceira e quarta hora da hemodiálise, sendo a dipirona o analgésico mais utilizado por esses pacientes.
- Houve impacto negativo significativo da cefaleia da diálise na qualidade de vida dos pacientes.
- Não houve associação entre o desenvolvimento de cefaleia durante a sessão de hemodiálise e os níveis de pressão arterial, peso, sódio, magnésio, ureia e creatinina antes e após a hemodiálise.
- Houve associação entre a cefaleia da diálise e um padrão de vasodilatação das artérias cerebrais médias medidos através do Doppler Transcraniano.
- Os sintomas ansiosos apresentaram tendência de associação à cefaleia da hemodiálise, porém não houve associação entre os sintomas depressivos e a cefaleia da diálise.

REFERÊNCIAS

- ALBUQUERQUE, A.V., *et al.* Ansiedade e Depressão em pacientes migranosos. *Rev Neurocienc* 2013;21(1):22-27
- ANTONACI, F. *et al.* Recent advances in migraine therapy. *SpringesPlus* 2016. 5:637
- ANTONIAZZI, A.L. *et al.* Cefaleia Relacionada à Hemodiálise: Análise dos possíveis fatores desencadeantes e o tratamento empregado. *Arquivos de Neuropsiquiatria*.2002 Set; 0(3) p. 614-618
- ANTONIAZZI, A.L. *et al.* Headache associated with dialysis: the International Headache Society criteria revisited. 2003; 23:146-149
- BANA, D.S.; YAP, A.U.; GRAHAM, J.R. Headache during hemodialysis. *Headache* 1972; 112:1-14
- BATISTA, L.K.C. *et al.* (2005). Manuseio da Doença Renal Crônica em Pacientes com Hipertensão e Diabetes. *Jornal Brasileiro de Nefrologia* [periódico online]. Out; 27(1), p. 8-14.
- BOTEGA, N.J; BIO, M.R.; ZOMIGNANI, M.A.; *et al.* Mood disorders among inpatients in ambulatory and validation of the anxiety and depression scale HAD. *Rev Saúde Pública*. Vol 29, p.355-363, 1995.
- CICONELLI, R.M. *et al.*. Tradução para a língua portuguesa e validação do questionário genérico de avaliação de qualidade de vida SF-36 (Brasil SF-36). *Rev Bras Reumatol*. Vol 39, p. 143-150; 1999
- EVANS, R.W. Headache and Hemodialysis. *Headache*. 2009; 49:463-466
- FREEDMAN, N.D. *et al.* Association of coffee drinking with total and cause-specific mortality. *New England Journal of Medicine*. 2012; 366:1891-904

GANDEK, B. *et al.* Translating the Short-Form Headache Impact Test (HIT-6) in 27 countries: methodological and conceptual issues. *Quality of life research : an international journal of quality of life aspects of treatment, care and rehabilitation*. 2003; **12**: 975-9

GIAMBERARDINO, M.A., *et al.* Anti-GNRP monoclonal antibodies in migraine: current perspectives. *Intern Emerg Med*. 2016; 1-13

GÖKSAN, B.*et al.* Hemodialysis related headache. *Cephalalgia*, 2004; 24:284–287.

GOKSEL, B. K. *et al.* Is low blood magnesium level associated with hemodialysis headache? *Headache* 2006; 46:40-45

HATA, R. *et al.* Effects of hemodialysis on cerebral circulation evaluated by transcranial Doppler ultrasonography. *Stroke*, 1994; 25; 408-12

HEADACHE CLASSIFICATION COMMITTEE OF THE INTERNATIONAL HEADACHE SOCIETY (IHS). The International Classification of Headache Disorders, 3rd Edition (beta version). *Cephalalgia*, vol. 33, n.9, p. 629-808, 2013.

JESUS, A. C. F. *et al.* Clinical description of hemodialysis headache in end-stage renal disease patients. *Arq Neuropsiquiatr*; 67 (4): 978-981. 2009

JUNIOR, J.E.R. Doença Renal Crônica: Definição, Epidemiologia e Classificação. *JBN*; 26 (3 - Supl. 1): p1-3. 2004

LIPTON, R.B. *et al.* Prevalence and burden of migraine in the United States: data from the American Migraine Study II. *Headache*, vol.41, n.7, p. 646-657, 2001.

LIPTON, R.B.; BIGAL, M.E. The social impact and burden of headache. In: NAPPI, G; MOSKOWITZ M.A, Editors. *Headache – Handbook of Clinical Neurology 3rd Series Volume 97*, Amsterdam, Elsevier, p.23-32, 2011.

LUGON, J.R. Doença renal crônica no Brasil: um problema de saúde pública. *J Bras Nefrol*; 31 (Supl 1)p.2-5, 2009.

MARTIN, M.; BLAISDELL, B., KWONG J.W.; et al. The Short-Form Headache Impact Test (HIT-6) was psychometrically equivalent in nine languages. *J Clin Epidemiol*. Vol.57, p.1271-1278, 2004.

MELO, E.S.; AGUIAR, F.C.; ROCHA-FILHO, P.A.S. Dialysis Headache: a Narrative Review. *Headache Currents*, p. 1-4, 2016

NIKIE, M.P. *et al.* Caffeine-withdrawal headache induced by hemodialysis. *J Headache Pain*; 10:291-293, 2009

PATEL, N; DALAL, P; PANESAR, M. Dialysis Disequilibrium Syndrome: a narrative review. *Fellow's Forum in Dialysis*. 2008; 20:493-498

SANTOS, K. A. L. M.*et al.* Cefaleia relacionada à hemodiálise: história prévia de cefaleia é um fator de risco. *Migrâneas cefaleia*; 12:112-114, 2009

SHERMAN, R.A.; DAGIRDAS, J.T. ING TS. Complications during hemodialysis. In: *Handbook of Dialysis*. Ed. Daugirdas JT, Blake PG, Ing TS. 4º Ed Wolter Kluwer /Lippincott Williams & Wilkins. Philadelphia. pg. 170-191. 2007

STEINER, T.J.; STOVNER L.J.; BIRBECK, G.L. Migraine: The seventh disabler. *Cephalalgia*, vol.33, n.5, p. 289-290, 2013.

STEWART, W.F.; RICCI. J.A.; CHEE, E.; et al. Lost productive time and cost due to common pain conditions in US workforce. *JAMA*, vol.290, n.18. P.2443-2454, 2003.

STOVNER, L.J. *et al.* The global burden of headache: a documentation of headache prevalence and disability worldwide. *Cephalalgia*, 2007, vol.27, n.3, p. 193-210, 2007.

TORRES, G. F. *et al.* Devising and validating a headache diary in a series of patients with chronic daily headache from Colombia. *Arq. Neuro-Psiquiatr*, vol.70, n.1, pp. 40-44, 2012.

WANG, X.*et al.* Prevalence, associated factors and impact on quality of life of migraine in a community in Northeast China. *J Oral Facial Pain Headache*. 2016; 30(2); 139-49

ZÉTOLA, V.F. *et al.* Transcranial Doppler in the neurological practice. *Arq. Neuro-Psiquiatr*; 64: 100-103, 2006.

APÊNDICE A – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO HOSPITAL DAS CLÍNICAS

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Convidamos o (a) Sr. (a) para participar como voluntário (a) da pesquisa **“Cefaleia da hemodiálise: estudo clínico e por Doppler transcraniano”**, que está sob a responsabilidade do (a) pesquisador (a): **Eduardo Sousa de Melo** – Endereço: Av. Prof. Moraes Rego, 1235 – Cidade Universitária, Recife-PE CEP 50670-901 Recife - PE– Telefones para contato: (81) 21268000 (transferir para Departamento de Neuropsiquiatria) / (81) 91994307– E-mail: eduardosoumelo@gmail.com. Esta pesquisa está sob a orientação do Prof. Pedro Augusto Sampaio Rocha Filho.

Este Termo de Consentimento pode conter informações que o/a senhor/a não entenda. Caso haja alguma dúvida, pergunte à pessoa que está lhe entrevistando para que o/a senhor/a esteja bem esclarecido (a) sobre sua participação na pesquisa. Após ser esclarecido (a) sobre as informações a seguir, caso aceite em fazer parte do estudo, rubrique as folhas e assine ao final deste documento, que está em duas vias. Uma delas é sua e a outra é do pesquisador responsável. Em caso de recusa, o (a) Sr. (a) não será penalizado (a) de forma alguma. Também garantimos que o (a) Senhor (a) tem o direito de retirar o consentimento da sua participação em qualquer fase da pesquisa, sem qualquer penalidade.

INFORMAÇÕES SOBRE A PESQUISA:

O presente estudo destina-se a avaliar as características clínicas e epidemiológicas (dados sociais e econômicos) da chamada cefaleia (dor de cabeça) associada à hemodiálise, de acordo com os critérios diagnósticos da 3ª Classificação Internacional das Cefaleias. Durante o estudo iremos estudar o impacto da cefaleia associada à hemodiálise na vida dos pacientes afetados, verificar se existe associação entre a frequência, intensidade e impacto da cefaleia apresentada pelos pacientes e dados de Doppler transcraniano (Ultrassom da cabeça), além de verificar se sintomas depressivos e ansiosos são associados à cefaleia da hemodiálise.

A coleta dos dados para a pesquisa será realizada durante o horário de suas sessões de hemodiálise habituais na Unidade de Hemodiálise do Serviço de Nefrologia do HC-UFPE, em ambiente calmo, especificamente destinado para este fim, visando gerar o mínimo desconforto. Os pacientes que, após leitura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido e que aceitarem participar da pesquisa, serão submetidos a um exame físico e aplicação de questionários e escalas padronizadas pelo pesquisador responsável, assim como a realização de um exame de ultrassom, o Doppler transcraniano no início e no final da sessão de hemodiálise. Caso o participante concorde, e não haja ônus ou desconfortos para o mesmo, a pesquisa poderá ser realizada. Os pacientes serão avaliados em três momentos: na primeira hora de hemodiálise será realizado o Doppler transcraniano, logo após serão aplicados questionários e escalas e na última hora de hemodiálise será repetido o Doppler transcraniano.

O presente estudo oferece riscos de submeter o voluntário a constrangimentos e desconfortos devido ao tempo gasto no preenchimento das mesmas, situação que será minimizada oferecendo-se um ambiente com o máximo conforto disponível para a

realização da pesquisa no menor tempo possível, além de ser realizada durante o período da hemodiálise. Os pacientes submetidos à pesquisa poderão se beneficiar diretamente dela, pois estarão contribuindo para um melhor entendimento pela equipe médica da patologia que os afetam, para assim poderem obter uma melhor e mais completa assistência prestada. Durante a avaliação e aplicação das escalas, sintomas não valorizados pelos pacientes poderão ser encontrados, e além disso, os voluntários poderão tirar dúvidas sobre suas patologias, além de poder discutir outras possíveis queixas suas, que eventualmente não se lembrariam nas consultas tradicionais, sendo todas as informações obtidas repassadas ao médico assistente conforme necessário.

As informações desta pesquisa serão confidenciais e serão divulgadas apenas em eventos ou publicações científicas, não havendo identificação dos voluntários, a não ser entre os responsáveis pelo estudo, sendo assegurado o sigilo sobre a sua participação. Os dados coletados nesta pesquisa através das escalas, questionários e informações de prontuário, ficarão armazenados em pastas de arquivo, sob a responsabilidade do pesquisador responsável, no endereço acima informado, pelo período de mínimo 5 anos.

O (a) senhor (a) não pagará nada para participar desta pesquisa. Se houver necessidade, as despesas para a sua participação serão assumidas pelos pesquisadores (ressarcimento de transporte e alimentação). Fica também garantida indenização em casos de danos, comprovadamente decorrentes da participação na pesquisa, conforme decisão judicial ou extrajudicial.

Em caso de dúvidas relacionadas aos aspectos éticos deste estudo, você poderá consultar o Comitê de Ética em Pesquisa Envolvendo Seres Humanos da UFPE no endereço: (Avenida da Engenharia s/n – 1o Andar, sala 4 - Cidade Universitária, Recife-PE, CEP: 50740-600, Tel.: (81) 2126.8588 – e-mail: cepccs@ufpe.br).

Eduardo Sousa de Melo - Pesquisador Responsável

CONSENTIMENTO DA PARTICIPAÇÃO DA PESSOA COMO VOLUNTÁRIO (A)

Eu, _____, CPF _____, abaixo assinado, após a leitura (ou a escuta da leitura) deste documento e de ter tido a oportunidade de conversar e ter esclarecido as minhas dúvidas com o pesquisador responsável, concordo em participar do estudo pesquisa **“Cefaleia da hemodiálise: estudo clínico e por Doppler transcraniano”** como voluntário (a). Fui devidamente informado (a) e esclarecido (a) pelo (a) pesquisador (a) sobre a pesquisa, os procedimentos nela envolvidos, assim como os possíveis riscos e benefícios decorrentes de minha participação. Foi-me garantido que posso retirar o meu consentimento a qualquer momento, sem que isto leve a qualquer penalidade ou interrupção de meu tratamento na Unidade de Hemodiálise do Serviço de Nefrologia do Hospital das Clínicas da UFPE.

Local e data _____

Nome e Assinatura do voluntário ou responsável



Presenciamos a solicitação de consentimento, esclarecimentos sobre a pesquisa e aceite do voluntário em participar.

02 testemunhas (não ligadas à equipe de pesquisadores):

Nome: _____

Assinatura: _____

Nome: _____

Assinatura: _____

APÊNDICE B – QUESTIONÁRIO SEMIESTRUTURADO**QUESTIONÁRIO - CEFALÉIA DA HEMODIÁLISE**

Nome: _____ Idade: _____

Endereço: _____

Prontuário: _____

Telefone para contato: _____

Data: _____

- Caracterização Sócio-Econômica:

1 - Escolaridade (em anos): _____

2 - Sexo: Masculino () Feminino ()

3 - Peso: _____ Altura: _____ IMC: _____

5 - Empregado: ☐ Sim ☐ Não ☐ Aposentado ☐ Estudante ☐ Do lar

7 - Renda média mensal familiar:

☐ Nenhuma ☐ Até 2 SM ☐ 2-5 SM ☐ 6-10 SM ☐ 11-20 SM ☐ >20 SM8 - Estado Civil: ☐ Solteiro ☐ Casado ☐ União Estável ☐ Viúvo ☐ Divorciado9 - Raça: ☐ Branco ☐ Negro ☐ Pardo ☐ Amarelo ☐ Indígena**- Acompanhamento na Unidade de Hemodiálise do Serviço de Nefrologia do HC-UFPE:**

11 - Tempo de início de hemodiálise: _____

12 - Tempo de diagnóstico de IRC: _____

13 – Número de sessões semanais _____

14 – Etiologia da IRC

☐ Nefroesclerose Hipertensiva ☐ Nefropatia diabética ☐ Glomerulopatia☐ Doença Renal Policística ☐ Uropatia Obstrutiva☐ Outras _____

15 – Doenças associadas

☐ HAS ☐ DM ☐ Dislipidemia ☐ Cardiopatia ☐ Tabagismo☐ Etilismo ☐ Outras _____

16- Medicações em uso

17 - Exame neurológico: _____

- Caracterização das dores - cefaleia:

18 – Apresentou alguma Cefaleia na vida?

☐ SIM ☐ NÃO

DIAGNÓSTICOS (Mais de um diagnóstico pode ser marcado)

MIGRÂNEA SEM AURA () Tempo: _____ anos; _____ meses

Frequência nos últimos 30 dias (em dias): _____

MIGRÂNEA COM AURA () Tempo: _____ anos; _____ meses

Padrão Migranoso ☐ SIM ☐ NÃO

Tipo de aura: _____

Frequência nos últimos 30 dias (em dias): _____

MIGRÂNEA CRÔNICA () Tempo: _____ anos; _____ meses

Frequência nos últimos 30 dias (em dias): _____

CEFALEIA TIPO TENSIONAL EPISODICA () Tempo: _____ anos; _____ meses

Frequência nos últimos 30 dias (em dias): _____

CEFALEIA TIPO TENSIONAL CRÔNICA () Tempo: _____ anos; _____ meses

Frequência nos últimos 30 dias (em dias): _____

CEFALEIA OUTRA () Tempo: _____ anos; _____ meses

Qual: _____

Frequência nos últimos 30 dias (em dias): _____

Abuso de analgésicos ☐ SIM ☐ NÃO

Qual medicação? _____

Quantos dias por mês? _____

Abuso de CAFEÍNA ☐ SIM - QUANTO? _____ ☐ NÃO

20 - - CEFALEIA RELACIONADA À HEMODIÁLISECEFALIA DURING A HEMODIALYSIS ☐ SIM ☐ NÃO

Início das dores: _____

E. Pelo menos três episódios de cefaleia aguda que preencham critério C

☐ SIM ☐ NÃO

F. O paciente está em hemodiálise

☐ SIM ☐ NÃO

G. Evidência de causa demonstrada pelo menos em dois dos seguintes:

1. cada cefaleia inicie durante a sessão de hemodiálise

☐ SIM ☐ NÃO

2. 2 um ou ambos dos seguintes

a) cada crise de cefaleia piora durante a hemodiálise

☐ SIM ☐ NÃO

b) cada crise de cefaleia resolva em até 72 horas após término da sessão de hemodiálise

☐ SIM ☐ NÃO

3. episódios de cefaleia cessem após sucesso de transplante renal e término da hemodiálise

☐ SIM ☐ NÃOCEFALIA RELACIONADA À HEMODIALYSIS IHS 3 ☐ SIM ☐ NÃO

Com o passar dos anos de hemodiálise, a frequência da sua dor de cabeça da HD está:

☐ IGUAL AO SEU INÍCIO ☐ MAIS FREQUENTE ☐ MENOS FREQUENTE

Com o passar dos anos de hemodiálise, a intensidade da sua dor de cabeça da HD está:

☐ IGUAL AO SEU INÍCIO ☐ MAIS FORTE ☐ MAIS FRACA**CARACTERÍSTICAS DA CEFALIA DA HEMODIALYSIS**

Nos últimos 30 dias, de quantas sessões de hemodiálise você participou? _____

Nos últimos 30 dias, você teve alguma dor de cabeça durante sessões de hemodiálise?

☐ SIM ☐ NÃO

Nos últimos 30 dias, em quantas sessões de hemodiálise você teve dor de cabeça? _____

Modo de Início: ☐ Súbito (Pico de Intensidade em menos de 1 minuto) ☐ Insidioso

Fotofobia ☐ SIM ☐ NÃO

Fonofobia ☐ SIM ☐ NÃO Pior aos esforços físicos ☐ SIM ☐

NÃO

Náuseas ☐ SIM ☐ NÃO Vômitos ☐ SIM ☐ NÃO

Aura ☐ SIM ☐ NÃO Qual? _____

Sinais autonômicos ☐ SIM ☐ NÃO Qual? _____

Localização: ☐ Unilateral exclusiva: ☐ D ☐ E ☐ Alterna os lados

☐ Bilateral exclusiva ☐ Ora unilateral, ora bilateral

Caráter: ☐ Pulsátil ☐ Em aperto ☐ Pontadas ☐ Outros: _____

Duração: _____

Intensidade (0/10): _____

Comportamento MAIS FREQUENTE da intensidade da cefaleia com o transcorrer da sessão de hemodiálise:

☐ MELHORA ☐ PIORA ☐ FICA INALTERADA

Relação temporal do início da crise de cefaleia com hemodiálise

☐ 1ª hora ☐ 2ª hora ☐ 3ª hora ☐ 4ª hora ☐ até 12 horas após hemodiálise ☐ sem relação

Em quanto tempo geralmente após o fim da sessão de hemodiálise a dor de cabeça passa? _____

Fatores de Melhora: _____

Fatores de Piora: _____

Medicação abortiva que geralmente usa para cefaleia da diálise: _____

Padrões de cefaleia identificados: _____

24 - Faz uso de medicação profilática para tratamento específico da cefaleia?

☐ NÃO ☐ SIM

Qual? _____

Há quanto tempo? _____

Dados referentes a hemodiálise

Pressão arterial sistólica e diastólica (mmHg)

	Pré-diálise	1ª hora	2ª hora	3ª hora	4ª hora	Pós-diálise
PAS						
PAD						

Peso corporal (kg)

Peso pré-diálise	
Peso pós-diálise	

Bioquímica

	Pré-diálise	Pós-diálise
Uréia		
Creatinina		
Sódio		
Magnésio		
Potássio		

Dados de Doppler transcraniano

Doppler transcraniano da 1ª hora

Está com cefaleia no momento da avaliação? ☐ SIM ☐ NÃO

	50	52	54	56	58	60	62	64
ACM DIR Vm								
ACM DIR IP								
ACM ESQ Vm								
ACM ESQ IP								

Doppler transcraniano da 4ª hora

Está com cefaleia no momento da avaliação? ☐ SIM ☐ NÃO

	50	52	54	56	58	60	62	64
ACM DIR Vm								
ACM DIR IP								
ACM ESQ Vm								
ACM ESQ IP								

ACM – artéria cerebral média

Vm – velocidade média de fluxo

IP – índice de pulsatilidade

50-64 – profundidade de insonação em mm

APÊNDICE C – ARTIGO DIALYSIS HEADACHE: A NARRATIVE REVIEW

HEADACHE CURRENTS

Headache Currents

Dialysis Headache: A Narrative Review

Eduardo Sousa Melo, MD; Filipe Carrilho Aguiar, MD; Pedro Augusto Sampaio Rocha-Filho, MD, PhD

Background.—Patients with chronic kidney disease who need dialysis often have poor quality of life. Dialysis headache is a frequent complication of hemodialysis and is often a challenge for nephrologists, neurologists, and headache specialists.

Method.—This was a narrative review.

Results.—The prevalence of dialysis headache varies between 27% and 73%. Among the characteristics of this headache are the pulsatile pattern, frontal location, moderate to severe intensity, and onset a few hours after the beginning of dialysis. The headache may be accompanied by nausea and vomiting. The pathophysiology of hemodialysis headache is still not completely understood. Some factors that seem to be associated with it are variations in urea, sodium, magnesium, blood pressure, and weight levels. The hematoencephalic barrier has an important role. Variations in electrolyte and urea levels occur in the systemic circulation during hemodialysis, but the cerebral concentrations of these substances are stable over the first few hours of the procedure. The flow of free water through the hematoencephalic barrier may lead to cerebral edema. Other potential pathophysiological factors include nitric oxide, calcitonin gene-related peptide, and substance P. There are recommendations for maintenance of volume and control over electrolytes and blood pressure and avoidance of caffeine for prevention of hemodialysis headache. However, there are no controlled studies of prophylactic or abortive hemodialysis headache treatment.

Conclusion.—Despite its prevalence, hemodialysis headache has been poorly studied, thus making it difficult to understand the pathophysiological mechanisms involved in its genesis. Current clinical management practices are therefore necessarily empiric with minimal to no evidence base.

standing this clinical condition better. It is important to recognize it, since this headache may affect patients' lives.

This article is addressed to care providers who deliver outpatient follow-up for patients with dialysis headache. Our goal was to evaluate the literature regarding dialysis headache epidemiology, clinical presentation, diagnosis, pathophysiology, and treatment.

METHODS

This was a narrative review.

A literature review was carried out using PubMed and SciELO (Scientific Electronic Library Online) with the terms: (1) headache; (2) pain; (3) dialysis. All articles in English or Portuguese that the authors considered to have reported new or relevant information about the theme were included. When necessary, a few articles that were not indexed in PubMed or SciELO were found by consulting the references included in consulted articles.

EPIDEMIOLOGY

Headache affects about 70% of all patients with chronic kidney disease who are undergoing hemodialysis (HD).² Fifty to 70% of these patients have headache during the HD sessions.^{3,4} However, if the ICHD criteria are applied, the prevalence of this headache varies between 27% and 73%.^{3,5,6} Gender does not seem to be a risk factor for DH.^{6,7}

CHARACTERISTICS OF DIALYSIS HEADACHE

DH was described in the 1970s by Bana et al. These authors defined this headache as one starting or changing its previous patterns when dialysis treatment starts. The headache was described as a mild, bifrontal ache and often building up into a more severe, throbbing headache that usually worsened in the reclined position. When severe, the headache could also be accompanied by nausea and vomiting.²

Another study showed that hemodialysis headache was described as throbbing by 87% of the patients; in 73% the headache was of moderate intensity; and in 50% the pain was located in the frontotemporal region. The duration of the headache was reported to be less than four hours in 63% of the patients.⁵

The most frequently observed pattern of DH is the "migraine" pattern.³

Key words: renal dialysis, dialysis, dialysis headache, hemodialysis headache, headache pathophysiology

The third edition of the International Classification of Headache Disorders (ICHD-3 beta) classifies dialysis headache (DH) among the secondary types of headache.¹

There are very few descriptive, epidemiological, clinical, pathophysiological, or therapeutic studies to help in under-

From the Hospital das Clínicas, Universidade de Pernambuco, Recife, Brazil (E.S. Melo and F.C. Aguiar); Department of Neuropsychiatry, Universidade Federal de Pernambuco, Recife, Brazil (F.A.S. Rocha-Filho); Headache Clinic, Hospital Universidade Onofre Costa, Universidade de Pernambuco, Recife, Pernambuco, Brazil (F.A.S. Rocha-Filho).

Address all correspondence to F.A.S. Rocha-Filho, Rua General Joaquim Inácio, 830, Sala 1012 - Edifício The Plaza Business Center - CEP Recife, Pernambuco 50070-770, Brazil; email: paul@Pharmacol.com or pedrosampaio@ufpe.br

Accepted for publication May 20, 2016.

Headache

© 2016 American Headache Society

Conflict of Interest: None declared.

According to the latest diagnostic criteria presented in the ICHD-3 beta,¹ dialysis headache presents the following characteristics:

- A. At least three episodes of acute headache fulfilling the criteria
- B. The patient is undergoing hemodialysis
- C. Causal evidence is shown through at least two of the following:
 - 1. Each headache episode starts during hemodialysis
 - 2. One or both of the following:
 - a. Each headache episode worsens during hemodialysis
 - b. Each headache attack is resolved within 72 hours after finishing hemodialysis
 - 3. The headache episodes disappear after successful kidney transplant and the end of hemodialysis
- D. The headache cannot be better classified by other ICHD-3 criteria

DH starts in most cases a few hours after the dialysis session (most often after the second hour).^{3,4,8} Anonizavi et al reported on eight patients with recurrent headaches whose headaches started by the time they entered the dialysis program. Their headache attacks occurred in more than 50% of the time in-between the hemodialysis procedures. This demonstrates the heterogeneity of this type of headache.⁷

Santos et al discussed the importance of assessing the presence of pre-existing primary headaches (migraine and tension-type headache), which are prevalent in this group of patients. Patients with previous diagnoses of primary headaches showed higher risk of developing hemodialysis headache.⁹ Another Brazilian study showed that only 6.7% of the headaches in patients undergoing hemodialysis are diagnosed as purely "hemodialysis headache" (without primary headache prior to the HD program), thus emphasizing the high prevalence of primary headaches in this population. In this latter study, the characteristics of the hemodialysis headache were diffuse and temporal location, bilateral, pulsatile, and of moderate intensity.⁴

PATHOPHYSIOLOGY

The pathophysiology of DH has not yet been fully elucidated. Some factors seem to be associated with it, such as variations in urea, sodium, magnesium, blood pressure, and body weight levels.^{3,6}

In a prospective study carried out in 2004, Göksan et al compared patients undergoing dialysis with acetate or bicar-

bonate and observed that 48% of the patients met criteria for hemodialysis headache, irrespective of the group. Those with greater decreases in urea levels and higher levels of systolic and diastolic blood pressure before dialysis had a higher chance of headache during dialysis.⁵ Changes in the body weight during the hemodialysis sessions are a potential trigger for DH in 6% of the patients.⁸ Golad et al reported that patients with DH have lower magnesium levels both predialysis ($P=.05$) and postdialysis ($P=.02$), a higher sodium level before dialysis ($P=.003$) and a lower post-dialysis weight ($P=.08$) when compared to controls.⁶ In 2012, Levin reported a case of hemodialysis headache treated with intravenous magnesium replacement in association with chlorpromazine, with good results.¹⁰

Low magnesium levels could contribute to DH by different mechanisms such as decreasing free energy released by ATP hydrolysis in brain mitochondria; causing release of substance P, tumor necrosis factor, interleukin-1, interleukin-6, prostanooids, and free radicals; or by modulating the *N*-methyl-D-aspartate (NMDA) glutamate receptor associated with nociceptive transmission.^{4,11,12} Low levels of magnesium have been studied under other clinical conditions such as subarachnoid hemorrhage vasospasm, in relation to vasoconstriction, thus suggesting that there might be a vascular origin for the pathophysiology of hemodialysis headache.¹³

The hematoencephalic barrier has an important role. Variations in electrolyte and urea levels occur in the systemic circulation during hemodialysis, but the cerebral concentrations of these substances are stable over the first few hours of the procedure. This would lead to a gradient due to differences in concentrations. The flow of free water through the hematoencephalic barrier could lead to cerebral edema, and this would be a possible explanation for the headache in these patients. The speed of the dialysis procedure seems to be related to the occurrence of this gradient. Abrupt changes in the concentrations of these substances in faster hemodialysis would lead to a higher gradient and, consequently, greater occurrence of brain edema. One extreme of these alterations is dialysis imbalance syndrome, which results from faster dialysis procedures. In this syndrome, there is an increased gradient between plasma and brain concentrations of urea, thereby leading to brain edema that can progress with headache, nausea, vomiting, alterations in level of consciousness, and seizures. The dialysis imbalance syndrome can present with a variable degree of severity. There have been reports of cases of greater severity that progressed to brain death. Dialysis headache could be considered as a part of the same spectrum.¹⁴

Another study reported on a case of caffeine deprivation headache in association with hemodialysis.¹⁵ It seems unlikely that caffeine withdrawal alone could be the single cause of the headache, but could be contributing.

Blood pressure levels have been studied and correlated with occurrences of dialysis headache. Low blood pressure is the most frequent complication of hemodialysis and is observed in 20%–34% of patients. During arterial hypotension, endogenous vasodilators such as adenosine and nitric oxide are released, and these factors could be related to headaches.¹⁶ The relationship between headache and high blood pressure has been amply discussed in the literature.

Headache is only caused by hypertension if there is a hypertensive crisis. Some patients develop dialysis headache while their blood pressure is increasing, often by around 15 mmHg. These values are below those classically reported in hypertensive crises (increase of at least 25% in diastolic blood pressure), perhaps suggesting that specific criteria for patients undergoing dialysis are necessary.⁶

The type of dialysis is another factor that has been studied. Studies have compared the frequency of headache in patients undergoing dialysis with acetate or bicarbonate. One study showed higher occurrence of headache in the group using acetate.⁷ However, other studies were not able to reproduce these results.^{5,8}

The dialysis-related variation in nitric oxide, calcitonin gene-related peptide (CGRP), and substance P levels poses another potential contributor to DH. Plasma concentrations of CGRP were found to be higher before dialysis treatment, and concentrations of substance P were found to be higher after dialysis treatment among those with DH compared with those without headache.¹⁷ Nitric oxide donors are headache inducers. Typically, the headache starts 4 hours after infusion of nitric oxide. Hemodialysis headache starts most frequently a few hours after hemodialysis is started, thus coinciding with the period over which nitric oxide and bradykinin have their highest serum levels. This may be a trigger for headache attacks during this period.¹⁸

Depressive symptoms are associated with bodily pain in dialysis patients. Yamamoto et al evaluated these patients at baseline and followed them up to 0.5–2.5 years. Patients who had no/bodily pain at baseline had significantly higher risk of developing severe bodily pain if they had depressive symptoms (OR = 2.13, 95% CI: 1.36–3.33, $P = 0.01$).¹⁸

IMPACT

Patients with chronic kidney disease who need dialysis have worse quality of life.¹⁹ However, there are no data on the impact of hemodialysis headache on the quality of life of these patients.

MANAGEMENT

There is a paucity of evidence regarding treatment of hemodialysis headache. There are no controlled studies in the litera-

Headache Currents

ture regarding abortive or prophylactic treatment of hemodialysis headache.

There are reports on responses to using chlorpromazine prior to dialysis and angiotensin-converting enzyme inhibitors (fosinopril and lisinopril), nortriptyline, and magnesium oxide as prophylactic treatments.^{10,20} The recommendations have included volume maintenance, electrolyte and blood pressure control, and avoidance of overuse of caffeine.¹¹

Dipyrone, not available in the US, is the most frequently used analgesic for hemodialysis headache in Brazil. However, this may be explained by the fact that this is the most frequently prescribed parental analgesic for treating all headaches in this country, without any specific pathophysiological relationship with hemodialysis headache.⁶ Paracetamol, dicyclanone, and ergotamine tartrate can also be used as part of the therapeutic options for aborting dialysis headache.^{2,4,16} Ergot alkaloids should be used with caution because of the possibility of arteriovenous fistula closure.⁹

LIMITATIONS

Because this was a narrative review, we were unable to exclude the possibility of selection bias. We found just one narrative review about this theme,²¹ so we hope to contribute with the discussion about this important theme.

CONCLUSIONS

Despite the high prevalence of hemodialysis headache, it is rarely studied, thus making it difficult to understand its pathophysiological mechanisms and leading to non-evidence-based treatments in current clinical practice. The paucity of evidence points to the need for more studies on this subject.

References

1. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version). *Cephalalgia*. 2001;23:1-29.
2. Bata D, Yap A, Graham J. Headache during hemodialysis. *Headache*. 1992;32:1-14.
3. Anonozzi M, Hugel MH, Houdou CA, Teppe SJ, Spierdi JG. Headache and hemodialysis: A prospective study. *Headache*. 2002;42:99-102.
4. Jover AC, Oliveira HA, Pálido MOR, Braga TP, Barreto JN, Valente MM. Clinical description of hemodialysis headache in end-stage renal disease patients. *Arg Neurospinalar*. 2009;67:978-981.
5. Göktem B, Karadağ-Sermet E, Erten S, Sermet M. Hemodialysis-related headache. *Cephalalgia*. 2004;24:285-287.
6. Golod ER, Toren D, Karmali S, et al. Is low blood magnesium level associated with hemodialysis headache? *Headache*. 2006;46:40-45.

7. Antonucci AL, Bigal ME, Bendtsen FJ, Sperkai JG. Headache associated with dialysis: The International Headache Society criteria revisited. *Cephalalgia*. 2009;29:146-148.
8. Antonucci AL, Bigal ME, Bendtsen CA, Sperkai JG. Cefaleia relacionada à hemodiálise: Análise dos possíveis fatores desencadeantes e do tratamento empregado. *Arg Neuropsiquiatr*. 2002; 60:614-618.
9. Santos K, Martins HAL, Ribas VR, Costa Neto J, Silva WE, Valença MM. Cefaleia relacionada à hemodiálise: História prévia de cefaleia é um fator de risco. *Migrações Cefálicas*. 2009;12: 112-114.
10. Levin M. Resident and fellow action: Teaching case: Dialysis headache. *Headache*. 2012;52:604-608.
11. Ripper D. Magnesium. *Headache*. 2013;53:1533-1534.
12. Gail C, Diener HC, Dunesch U. Improvement of migraine symptoms with a proprietary supplement containing riboflavin, magnesium and Q10: A randomised, placebo-controlled, double-blind, multicenter trial. *J Headache Pain*. 2015;16:516.
13. Odum MJ, Zackerman SL, Mosco J. The role of magnesium in the management of vertical vasospasm. *Neural Res Int*. 2012; 2015:949914.
14. Tard N, Dufal E, Pansier M. Dialysis disequilibrium syndrome: A narrative review. *Semin Dial*. 1982;21:493-498.
15. Niksi PM, Zukow-Trojnowski J, Andrus R, Malinowski M, Stojimirovic B. Caffeine-withdrawal headache induced by hemodialysis. *J Headache Pain*. 2009;10:291-293.
16. Esau RW, Antonucci AL, Bigal ME. Expert opinion: Headaches and hemodialysis. *Headache*. 2009;49:462-466.
17. Alessandrini M, Mazzanti L, Geppetti P, Bellucci G, Cipriani M, Fanciullacci M. Plasma changes of calcitonin gene-related peptide and substance P in patients with dialysis headache. *Cephalalgia*. 2006;26:1287-1294.
18. Yamamoto Y, Hayashino Y, Akiba T, et al. Depressive symptoms predict the subsequent risk of bodily pain in dialysis patients: Japan dialysis outcomes and practice patterns study. *Bain Med*. 2009;10:882-889.
19. Albraithen A, McCraddie M, Evans I. Quality of life and well-being of people receiving haemodialysis treatment in Scotland: A cross-sectional survey. *Int J Nurs Pract*. 2014;20:518-525.
20. Leinisch-Dohlke E, Schmidt-Wilke T, Krüger BK, May A. Improvement of dialytic headache after treatment with ACE-inhibitors but not angiotensin II receptor blocker: A case report with pathophysiological considerations. *Cephalalgia*. 2005;25: 71-74.
21. Sar MY, Sar T, Sencak E, Sar NM. Hemodialysis-related headache. *Hemodial Int*. 2014;18:725-729.

ANEXO A – QUESTIONÁRIO HIT-6**HIT-6 (Headache Impact Test)**

Nome: _____

*Este questionário serve para descrever como você se sente quando tem dor de cabeça e mostrar o que você deixa de fazer por causa da dor.
Marque apenas uma resposta para cada pergunta.*

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

☐ Nunca ☐ Raramente ☐ Algumas 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, trabalhar, estudar ou atividades sociais?

☐ Nunca ☐ Raramente ☐ Algumas 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 ☐ Algumas vezes ☐ Com muita frequência ☐ Sempre

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

☐ Nunca ☐ Raramente ☐ Algumas 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 por causa de suas dores de cabeça?

☐ Nunca ☐ Raramente ☐ Algumas vezes ☐ Com muita frequência ☐ Sempre

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

☐ Nunca ☐ Raramente ☐ Algumas vezes ☐ Com muita frequência ☐ Sempre

Após responder mostre o resultado a seu médico para interpretação.

Escore total: _____

ANEXO B – QUESTIONÁRIO SF-36

SF-36

Nome: _____

Instruções: Esta pesquisa questiona você sobre sua saúde. Estas informações nos manterão informados de como você se sente e quão bem você é capaz de fazer suas atividades da vida diária. Responda cada questão marcando a resposta como indicado. Caso você esteja inseguro em como responder, por favor tente responder o melhor que puder.

1.1 Em geral, você diria que sua saúde é?
(circule uma)

Excelente.....1
Muito boa.....2
Boa.....3
Ruim.....4
Muito ruim.....5

2. Comparada com um ano atrás, como você classificaria sua saúde em geral, agora?
(circule uma)

Muito melhor agora do que há um ano atrás.....1
Um pouco melhor agora do que há um ano atrás.....2
Quase a mesma de um ano atrás.....3
Um pouco pior agora do que há um ano atrás.....4
Muito pior agora do que há um ano atrás.....5

3. Os seguintes itens são sobre atividades que você poderia fazer atualmente durante um dia comum. Devido a sua saúde, você tem dificuldades para fazer essas atividades? Nesse caso, quanto?

(circule um número em cada linha)

	SIM DIFICULTA MUITO	SIM DIFICULTA POUCO	NÃO NÃO DIFICULTA DE MODO ALGUM
a) Atividades vigorosas, que exigem muito esforço, tais como correr, levantar objetos pesados, participar em esportes árduos	1	2	3
b)- Atividades moderadas, tais como mover uma mesa, passar aspirador de pó, jogar bola, varrer a casa	1	2	3
c)- Levantar ou carregar mantimentos	1	2	3
d)- Subir vários lances de escada	1	2	3
e)- Subir um lance de escada	1	2	3

f)- Curvar-se, ajoelhar-se ou dobrar-se	1	2	3
g)- Andar mais de 1 quilômetro	1	2	3
h)- Andar vários quarteirões	1	2	3
i)- Andar um quarteirão	1	2	3
j)- Tomar banho ou vestir-se	1	2	3

4. Durante as últimas 4 semanas, você teve algum dos seguintes problemas com o seu trabalho ou com alguma atividade diária regular, como consequência de sua saúde física?
(circule uma em cada linha)

	SIM	NÃO
a)- Você diminuiu a quantidade de tempo que se dedicava ao seu trabalho ou a outras atividades	1	2
b)- Realizou menos tarefas do que você gostaria?	1	2
c)- Esteve limitado no seu tipo de trabalho ou em outras atividades?	1	2
d)- Teve dificuldade de fazer seu trabalho ou outras atividades (p.ex.: necessitou de um esforço extra?)	1	2

5. Durante as últimas 4 semanas, você teve algum dos seguintes problemas com o seu trabalho ou outra atividade regular diária, como consequência de algum problema emocional (como sentir-se deprimido ou ansioso)?

(circule uma em cada linha)

	SIM	NÃO
a) Você diminuiu a quantidade de tempo que se dedicava ao seu trabalho ou a outras atividades?	1	2
b) Realizou menos tarefas do que você gostaria?	1	2
	1	2

c) Não trabalhou ou não fez qualquer das atividades com tanto cuidado como geralmente faz?		
--	--	--

6. Durante as últimas 4 semanas, de que maneira sua saúde física ou problemas emocionais interferiram nas suas atividades sociais normais, em relação à família, vizinhos, amigos ou em grupo? (circule uma)

De forma nenhuma.....1
 Ligeiramente.....2
 Moderadamente.....3
 Bastante.....4
 Extremamente.....5

7. Quanta dor no corpo você teve durante as últimas 4 semanas?
 (circule uma)

Nenhuma.....1
 Muito leve.....2
 Leve.....3
 Moderada.....4
 Grave.....5
 Muito Grave.....6

8. Durante as últimas 4 semanas, quanto a dor interferiu com o seu trabalho normal (incluindo tanto o trabalho, fora de casa e dentro de casa)?

(circule uma)

De maneira nenhuma.....1
 Um pouco.....2
 Moderadamente.....3
 Bastante.....4
 Extremamente.....5

9. Estas questões são sobre como você se sente e como tudo tem acontecido com você durante as últimas 4 semanas. Para cada questão, por favor dê uma resposta que mais se aproxime da maneira como você se sente. Em relação as últimas 4 semanas.

(circule um número para cada linha)

	Todo tempo	A maior parte do tempo	Uma boa parte do tempo	Alguma parte do tempo	Uma pequena parte do tempo	Nunca
a) Quanto tempo você tem se sentido cheio de vigor, cheio de vontade, cheio de força?	1	2	3	4	5	6

b) Quanto tempo você tem se sentido uma pessoa muito nervosa?	1	2	3	4	5	6
c) Quanto tempo você tem se sentido tão deprimido que nada pode anima-lo?	1	2	3	4	5	6
d) Quanto tempo você tem se sentido calmo ou tranquilo?	1	2	3	4	5	6
e) Quanto tempo você tem se sentido com muita energia?	1	2	3	4	5	6
f) Quanto tempo você tem se sentido desanimado e abatido?	1	2	3	4	5	6
g) Quanto tempo você tem se sentido esgotado?	1	2	3	4	5	6
h) Quanto tempo você tem se sentido uma pessoa feliz?	1	2	3	4	5	6
i) Quanto tempo você tem se sentido cansado?	1	2	3	4	5	6

10. Durante as últimas 4 semanas, quanto do seu tempo a sua saúde física ou problemas emocionais interferiram com as suas atividades sociais (como visitar amigos, parentes, etc.)?

(Circule uma)

Todo o tempo.....1
 A maior parte do tempo.....2
 Alguma parte do tempo.....3
 Uma pequena parte do tempo.....4
 Nenhuma parte do tempo.....5

11. O quanto verdadeiro ou falso é cada uma das afirmações para você?

(circule um número em cada linha)

	Definitivamente Verdadeiro	A maioria das vezes verdadeiro	Não sei	A maioria das vezes falsa	Definitivamente falsa
a) Eu costumo adoecer um pouco mais facilmente que as outras pessoas	1	2	3	4	5
b) Eu sou tão saudável quanto qualquer pessoa que eu conheço	1	2	3	4	5
c) Eu acho que a minha saúde vai piorar	1	2	3	4	5
d) Minha saúde é excelente	1	2	3	4	5

ANEXO C – QUESTIONÁRIO HAD**HAD (HOSPITAL ANXIETY AND DEPRESSION SCALE)**

Nome: _____

Marque a resposta que melhor corresponder a como você tem se sentido na última semana, em relação à cada questão formulada **(marque apenas uma resposta para cada uma delas)**:

1) Eu me sinto tenso ou contraído

() A maior parte do tempo

() Boa parte do tempo

() De vez em quando

() Nunca

2) Ainda gosto das mesmas coisas que antes:

() Sim, do mesmo jeito que antes

() Não tanto quanto antes

() Só um pouco

() Já não sinto mais prazer em nada

3) Eu sinto uma espécie de medo, como se alguma coisa ruim fosse acontecer

() Sim, e de um jeito muito forte

() Sim, mas não tão forte

() Um pouco, mas isso não me preocupa

() Não sinto nada disso

4) Dou risada e me divirto quando vejo coisas engraçadas

() Do mesmo jeito que antes

() Atualmente um pouco menos

() Atualmente bem menos

() Não consigo mais

5) Estou com a cabeça cheia de preocupações

() A maior parte do tempo

() Boa parte do tempo

() De vez em quando

() Raramente

6) Eu me sinto alegre:

() Nunca

() Poucas vezes

() Muitas vezes

() A maior parte do tempo

7) Consigo ficar à vontade e me sentir relaxado:

() Sim, quase sempre

() Muitas vezes

- ☐ Poucas vezes
- ☐ Nunca

8) Eu estou lento para pensar e fazer coisas:

- ☐ Quase sempre
- ☐ Muitas vezes
- ☐ De vez em quando
- ☐ Nunca

9) Eu tenho uma sensação ruim de medo, como um frio na barriga ou um aperto no estômago:

- ☐ Nunca
- ☐ De vez em quando
- ☐ Muitas vezes
- ☐ Quase sempre

10) Eu perdi o interesse em cuidar da minha aparência

- ☐ Completamente
- ☐ Não estou mais cuidando como eu deveria
- ☐ Talvez não tanto quanto antes
- ☐ Me cuido do mesmo jeito que antes

11) Eu me sinto inquieto, como se eu não pudesse ficar parado em lugar nenhum

- ☐ Sim, demais
- ☐ Bastante
- ☐ Um pouco
- ☐ Não me sinto assim

12) Fico esperando animado as coisas boas que estão por vir:

- ☐ Do mesmo jeito que antes
- ☐ Um pouco menos que antes
- ☐ Bem menos que antes
- ☐ Quase nunca

13) De repente tenho a sensação de entrar em pânico

- ☐ A quase todo momento
- ☐ Várias vezes
- ☐ De vez em quando
- ☐ Não sinto isso

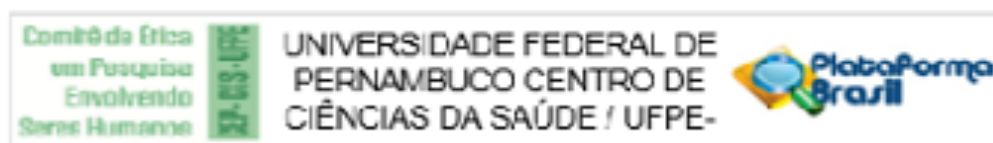
14) Consigo sentir prazer quando assisto um bom programa de televisão, de rádio, ou quando leio alguma coisa:

- ☐ Quase sempre
- ☐ Várias vezes
- ☐ Poucas vezes
- ☐ Quase nunca

Após responder mostre o resultado a seu médico para interpretação.

Pontuação: _____

ANEXO D – APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: CEFALÉIA DA HEMODIÁLISE. ESTUDO CLÍNICO E POR DOPPLER

Pesquisador: EDUARDO SOUSA DE MELO

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 47077715.3.0000.5208

Instituição Proponente: CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.219.355

Apresentação do Projeto

Trata-se de projeto de mestrado do Programa de Pós-Graduação em Neuropsiquiatria e Ciências do Comportamento do CCS da UFPE. O orientador é Pedro Augusto Sampaio Rocha Filho, Professor Adjunto de Neurologia da Universidade Federal de Pernambuco e neurologista da Universidade de Pernambuco e Bolsista produtividade nível 2 do CNPq. O mestrando é Eduardo Sousa de Melo, graduado em Medicina pela Universidade Federal de Pernambuco (2003) e Residência Médica em Clínica Médica (2004-2006) e Neurologia (2006-2008) pelo Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HIC-FMUSP).

Objetivo da Pesquisa:

• Determinar a prevalência de cefaleia da hemodiálise atendidos na Unidade de Hemodiálise do Serviço de Nefrologia do Hospital das Clínicas da

Universidade Federal de Pernambuco, • Estudar as características clínicas da cefaleia da hemodiálise, • Estudar o impacto da cefaleia da

hemodiálise na vida dos pacientes, • Verificar se existe associação entre o desenvolvimento de cefaleia durante a sessão de hemodiálise avaliada e

o nível de pressão arterial, peso, sódio, magnésio, uréia e creatinina antes e após a hemodiálise;

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos: pequenos, constrangimento pelo questionário, sendo que os pesquisadores apontam como

Endereço: Av. da Engenharia s/nº - 1º andar, sala 4, Prédio do CCS

Bairro: Cidade Universitária

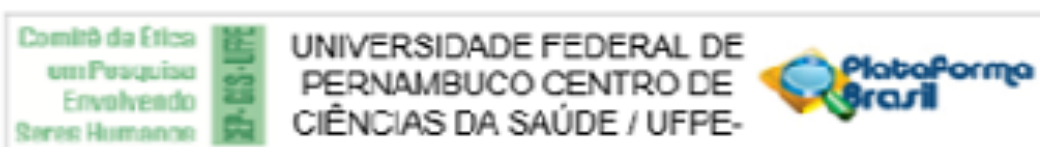
CEP: 51.740-900

UF: PE

Município: RECIFE

Telefone: (31)2126-8588

E-mail: cepccs@ufpe.br



Continuação do Parecer: 1.219.305

minimizar. Aplicação da técnica de dopler, não-invasiva e segura.

Benefícios: Os pacientes submetidos à pesquisa poderão se beneficiar diretamente dela pois estarão contribuindo para um melhor entendimento pela equipe médica da patologia que os afetam, para assim poderem obter uma melhor e mais completa assistência prestada. Maior conhecimento a respeito da cetoácida e hemodiálise.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Pesquisa revelante.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

todos presentes

Recomendações:

não há

Conclusões na Pendências e Lista de Indicações:

não há

Considerações Finais a critério do CEP:

O Protocolo foi avaliado na reunião do CEP e está **APROVADO** para iniciar a coleta de dados. Informamos que a **APROVAÇÃO DEFINITIVA** do projeto só será dada após o envio do Relatório Final da pesquisa. O pesquisador deverá fazer o download do modelo de Relatório Final para enviá-lo via "Notificação", pela Plataforma Brasil. Siga as instruções do link "Para enviar Relatório Final", disponível no site do CEP/CCS/UFPE. Após apreciação desse relatório, o CEP emitirá novo Parecer Consubstanciado definitivo pelo sistema Plataforma Brasil.

Informamos, ainda, que o (a) pesquisador (a) deve desenvolver a pesquisa conforme delineada neste protocolo aprovado, exceto quando perceber risco ou dano não previsto ao voluntário participante (item V.3., da Resolução CNS/MS Nº 400/12).

Eventuais modificações nesta pesquisa devem ser solicitadas através de EMENDA ao projeto, identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas.

Para projetos com mais de um ano de execução, é obrigatório que o pesquisador responsável pelo Protocolo de Pesquisa apresente a este Comitê de Ética relatórios periódicos das atividades desenvolvidas no período de 12 meses a contar da data de sua aprovação (item X.1.3.b., da Resolução CNS/MS Nº 436/12). O CEP/CCS/UFPE deve ser informado de todos os efeitos adversos ou fatos relevantes que alterem o curso normal do estudo (item V.5., da Resolução CNS/MS Nº 486/12). É papel do/a pesquisador/a assegurar todas as medidas imediatas e adequadas frente a evento adverso grave.

Endereço: Av. de Engenheiro Sênior - 1º andar, sala 4, Prédio do CCS
 Bairro: Cidade Universitária CEP: 50740-900
 UF: PE Município: RECIFE
 Telefone: (51)2126-8588 E-mail: cecis@ufpe.br

Comitê de Ética
em Pesquisa
Envolvendo
Serres Humanos



UNIVERSIDADE FEDERAL DE
PERNAMBUCO CENTRO DE
CIÊNCIAS DA SAÚDE / UFPE-



Continuação Parecer 1.210.288

ocorrido (mesmo que tenha sido em outro centro) e ainda, enviar notificação à ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária, junto com seu posicionamento.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados.

Tipu Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PE_INFORMACOES_BASICAS_DO_P ROJETO_549301.pdf	03/07/2015 12:39:53		Aceito
Folha de Rosto	001 (2).jpg	09/07/2015 10:39:27		Aceito
Informações Básicas do Projeto	PE_INFORMACOES_BASICAS_DO_P ROJETO_549301.pdf	09/07/2015 15:40:07		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto Cefaléia da Hemodiálise 10.07.15.docx	10/07/2015 15:06:19		Aceito
TULF / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido 10.07.15.docx	10/07/2015 15:06:27		Aceito
Outros	Scan0002.jpg	10/07/2015 15:00:00		Aceito
Outros	Pedro Augusto Sampaio Rocha Filho.docx	10/07/2015 15:06:49		Aceito
Outros	Eduardo Sousa de Melo.docx	10/07/2015 15:07:14		Aceito
Informações Básicas do Projeto	PE_INFORMACOES_BASICAS_DO_P ROJETO_549301.pdf	10/07/2015 15:09:28		Aceito

Situação do Parecer.

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

RECIFE, 09 de Setembro de 2015

Assinado por:
Cristina Cristina Sena da Silva Pinho
(Coordenador)

Endereço: Av. da Engenharia s/nº 1º andar, sala 4, Prédio da DCC

Bairro: Cidade Universitária

CEP: 50.740-900

UF: PE

Município: RECIFE

Telefone: (51)2125-3553

E-mail: cccccc@ufpe.br