

## Cefaleias



Mensagem do Presidente da APED	3
Editorial	
<i>Cefaleias</i>	5
Cefaleias	
<i>Introdução</i>	6
<i>Epidemiologia</i>	8
Enxaqueca	
<i>Fisiopatogenia</i>	12
<i>Genética</i>	14
<i>Clínica e Diagnóstico</i>	17
<i>Tratamento</i>	22
Cefaleias tipo tensão	
<i>Fisiopatogenia</i>	25
<i>Diagnóstico</i>	27
<i>Tratamento</i>	30
Cefaleias trigémino-autonómicas	
<i>Fisiopatogenia</i>	33
<i>Clínica e Diagnóstico</i>	36
<i>Tratamento</i>	39
Outras cefaleias	
<i>Outras Cefaleias Primárias</i>	43

Volume Monotemático dedicado a

## CEFALEIAS PRIMÁRIAS: CONCEITOS ACTUAIS

Editor convidado: **José M. Pereira Monteiro***Centro de Estudos de Cefaleias, Serviço de Neurologia, Hospital de Santo António, Porto, Portugal***Director**

José Manuel Castro Lopes

**Editores**

Luís Agualusa

José Manuel Castro Lopes

Teresa Vaz Pato

Sílvia Vaz Serra

Mensagem do Presidente da APED	3
Editorial	
<i>Cefaleias</i>	5
Cefaleias	
<i>Introdução</i>	6
<i>Epidemiologia</i>	8
Enxaqueca	
<i>Fisiopatogenia</i>	12
<i>Genética</i>	14
<i>Clínica e Diagnóstico</i>	17
<i>Tratamento</i>	22
Cefaleias tipo tensão	
<i>Fisiopatogenia</i>	25
<i>Diagnóstico</i>	27
<i>Tratamento</i>	30
Cefaleias trigémino-autonómicas	
<i>Fisiopatogenia</i>	33
<i>Clínica e Diagnóstico</i>	36
<i>Tratamento</i>	39
Outras cefaleias	
<i>Outras Cefaleias Primárias</i>	43



## NORMAS DE PUBLICAÇÃO

1. A Revista "DOR" considerará, para publicação, trabalhos científicos relacionados com a dor em qualquer das suas vertentes, aguda ou crónica e, de uma forma geral, com todos os assuntos que interessem à dor ou que com ela se relacionem, como o seu estudo, o seu tratamento ou a simples reflexão sobre a sua problemática. A Revista "DOR" deseja ser o órgão de expressão de todos os profissionais interessados no tema da dor.

2. Os trabalhos deverão ser enviados em disquete, CD, DVD, ZIP o JAZZ para a seguinte morada:

Permanyer Portugal  
Av. Duque d'Ávila, 92, 7.º Esq.  
1050-084 Lisboa

ou, em alternativa, por e-mail:  
permanyer.portugal@permanyer.com

3. A Revista "DOR" incluirá, para além de artigos de autores convidados e sempre que o seu espaço o permitir, as seguintes secções: ORIGINALS - Trabalhos potencialmente de investigação básica ou clínica, bem como outros aportes originais sobre etiologia, fisiopatologia, epidemiologia, diagnóstico e tratamento da dor; NOTAS CLÍNICAS - Descrição de casos clínicos importantes; ARTIGOS DE OPINIÃO - assuntos que interessem à dor e sua organização, ensino, difusão ou estratégias de planeamento; CARTAS AO DIRECTOR - inserção de

objecções ou comentários referentes a artigos publicados na Revista "DOR", bem como observações ou experiências que possam facilmente ser resumidas; a Revista "DOR" incluirá outras secções, como: editorial, boletim informativo aos sócios (sempre que se justificar) e ainda a reprodução de conferências, protocolos e novidades terapêuticas que o Conselho Editorial entenda merecedores de publicação.

4. Os textos deverão ser escritos configurando as páginas para A4, numerando-as no topo superior direito, utilizando letra Times tamanho 12 com espaços de 1.5 e incluindo as respectivas figuras e gráficos, devidamente legendadas, no texto ou em separado, mencionando o local da sua inclusão.

5. Os trabalhos deverão mencionar o título, nome e apelido dos autores e um endereço. Deverão ainda incluir um resumo em português e inglês e mencionar as palavras-chaves.

6. Todos os artigos deverão incluir a bibliografia relacionada como os trabalhos citados e a respectiva chamada no local correspondente do texto.

7. A decisão de publicação é da exclusiva responsabilidade do Conselho Editorial, sendo levada em consideração a qualidade do trabalho e a oportunidade da sua publicação.



© 2005 Permanyer Portugal  
Av. Duque d'Ávila, 92, 7.º E - 1050-084 Lisboa  
Tel.: 21 315 60 81 Fax: 21 330 42 96  
E-mail: permanyer.portugal@permanyer.com

ISSN: 0872-4814  
Dep. Legal: B-17.364/2000  
Ref.: 514AP051



Impresso em papel totalmente livre de cloro  
Impressão: Comgrafic



Este papel cumpre os requisitos de ANSI/NISO  
Z39-48-1992 (R 1997) (Papel Estável)

Reservados todos os direitos.

Sem prévio consentimento da editora, não poderá reproduzir-se, nem armazenar-se num suporte recuperável ou transmissível, nenhuma parte desta publicação, seja de forma electrónica, mecânica, fotocopiada, gravada ou por qualquer outro método. Todos os comentários e opiniões publicados são da responsabilidade exclusiva dos seus autores.

# Mensagem do Presidente da APED

*José Manuel Castro Lopes*

Graças à colaboração de Armanda Passos<sup>1</sup>, uma das mais notáveis artistas plásticas dos nossos dias, a DOR alterou o seu visual a partir deste primeiro número de 2005. De agora em diante, existe mais uma razão para coleccionar a revista, pois todas as capas serão ilustradas com a reprodução de um trabalho da artista, a quem, em nome da APED, endereço publicamente o profundo agradecimento que já tive ocasião de apresentar pessoalmente. No entanto, esta alteração não significa qualquer modificação da política editorial da revista, em boa hora iniciada pelo seu anterior Director Executivo, Dr. José Manuel Caseiro. Os conditionalismos actuais e a boa aceitação por parte dos leitores aconselham a que o modelo dos números monotemáticos (ou relacionados com um tópico comum) seja mantido, e o presente número é um excelente exemplo de como é possível e vantajoso fazer uma revisão aprofundada, exaustiva e de grande qualidade sobre um tópico tão importante como as cefaleias.

Mas as boas notícias não se ficam pela capa da revista. Decorreu no início de Maio a reunião do Conselho da EFIC destinada, entre outros assuntos, a votar o local de realização do congresso de 2009 e a eleger o novo conselho executivo da EFIC. Conforme é do conhecimento geral, a APED encontrava-se particularmente empenhada nas duas votações, pois tinha proposto Lisboa como local de realização do congresso, e o seu presidente para o cargo de presidente-eleito da EFIC. Para além de Lisboa, concorriam também Atenas, Berlim, Oslo, e Roma, mas razões várias, a que não são alheias a força relativa das diversas candidaturas, levaram a que apenas Lisboa e Atenas fossem a votos, tendo a nossa capital recebido 16 votos contra 11 da capital Grega. Assim, o Centro de Congressos de Lisboa receberá, em Setembro de 2009, os maiores especialistas mundiais no âmbito da dor, proporcionando uma oportunidade ímpar a todos os profissionais portugueses que se dedicam a esta área.

Já no que diz respeito à eleição para o conselho executivo, o Prof. Giustino Varassi, conselheiro da EFIC desde a sua fundação, obteve mais um voto que o presidente da APED, numa

eleição muito disputada mas infelizmente com alguns atropelos de princípios éticos e morais que deixaram marcas negativas numa federação que se pretende seja muito mais do que um grupo de amigos (tal como referi na altura, *a Federation is not a «Friederation»*). Para cada um dos restantes cargos do conselho executivo, secretário e tesoureiro, existia apenas um candidato, a Dra. Beverly Collet e o Prof. Hans Kress, respectivamente.

Ainda a nível Europeu, decorreu muito recentemente no Ministério da Saúde Francês em Paris uma reunião organizada pela Direcção Geral de Saúde francesa, em colaboração com a sua congénere portuguesa (através da Comissão de Acompanhamento do Plano Nacional de Luta Contra a Dor), no âmbito de um projecto de colaboração entre as duas Direcções Gerais, que visa comparar os programas nacionais de luta contra a dor dos dois países e identificar outros países que possuam iniciativas legislativas similares, de forma a criar uma rede europeia de troca de informação e experiências com o intuito de promover, a nível governamental, medidas que facilitem e promovam o combate à dor na União Europeia. Estiveram representados 31 países (24 dos 25 membros da União Europeia), 15 dos quais através de representantes governamentais. Foi muito gratificante sentir o apreço dos nossos parceiros europeus pelas iniciativas que têm vindo a ser levadas a cabo em Portugal com o apoio da APED, nomeadamente o Dia Nacional de Luta Contra a Dor, o Plano Nacional de Luta Contra a Dor, a norma que equipara a Dor a 5.º sinal vital e a Competência em Medicina da Dor. Claro que sabemos, e não escondemos, que o Plano ainda não está completamente implementado (nem tinha que estar, pois tem como limite temporal 2007), a norma não é cumprida em muitas (a maioria?) Unidades de Saúde, e a Competência ainda não está regulamentada, mas o simples facto de se terem conseguido aprovar estas medidas representa um avanço enorme do nosso país em relação a muitos outros países europeus. A este propósito gostaria de salientar que em França, onde já decorre o segundo Plano Nacional Contra a Dor, existem actualmente cerca de

<sup>1</sup>Nascida em Peso da Régua, fez o curso de Artes Plásticas da Escola Superior de Belas Artes do Porto, cidade onde vive e trabalha. A sua primeira exposição realizou-se em 1976, e desde então tem exposto em diversas galerias e museus do País, e também no Reino Unido, Suíça e Alemanha. Está representada na Secretaria de Estado da Cultura do Porto, no Centro de Arte Moderna, na Fundação Calouste Gulbenkian e no Museu Amadeo de Souza-Cardoso, entre outros.

170 Unidades de Dor para aproximadamente 60 milhões de habitantes, enquanto em Portugal temos pouco menos de um terço daquele número (53) para uma população que é seis vezes inferior, ou seja, o nosso rácio Unidades de Dor por habitante é quase o dobro do francês. Mais uma vez, a realidade dos números não significa que a situação no nosso país seja melhor que em França, pois tal como mencionei na ocasião, o grau de diferenciação da maioria das nossas Unidades é ainda claramente insuficiente.

Uma outra iniciativa europeia foi recentemente tornada pública. Trata-se de um documento designado por *The White Paper on Opioids and Pain: A Pan-European Challenge* (disponível em [www.openmindsonline.org](http://www.openmindsonline.org)), que foi apresentado aos membros do Parlamento Europeu por um grupo de peritos que analisou as leis e regulamentos existentes em 17 países europeus, incluindo Portugal, referentes à prescrição de opióides para o tratamento da dor. Para além daqueles aspectos, o documento menciona também as barreiras culturais e económicas que impedem o uso apropriado dos opióides, e chama a atenção para a necessidade de existir um equilíbrio entre o controlo adequado da utilização dos opióides para fins ilegítimos e a sua disponibilidade para o tratamento da dor sempre que justificável. O documento termina pedindo aos governos dos países europeus que revejam

as respectivas legislações neste âmbito, utilizando as normas enunciadas pela Organização Mundial de Saúde a este respeito, e que promovam acções visando acabar com o estigma negativo associado à utilização de opióides.

Para terminar este texto marcadamente europeu, numa altura em que tanto se discute o futuro da Europa, queria chamar a atenção para as eleições para os órgãos da *International Association for the Study of Pain* (IASP). Os boletins de voto já foram enviados a todos os membros e deverão ser recebidos no secretariado da IASP até 14 de Agosto. Chegou ao meu conhecimento que alguns presidentes de diversos capítulos da IASP estarão a receber presenças para aconselharem o voto num candidato. Jamais participaria em qualquer campanha semelhante, pelo que o meu apelo vai exclusivamente no sentido da participação democrática de todos.

*PS: Um conjunto inesperado de múltiplas circunstâncias infelizes de diversa índole levou a que o presente número da revista fosse publicado com um atraso significativo relativamente ao planeado. Aos leitores, autores e patrocinadores apresentamos as nossas desculpas, assegurando que iremos promover todos os esforços para que esta situação não se repita.*

# Editorial

## Cefaleias

*José M. Pereira Monteiro*

Foi com evidente agrado que recebi o amável convite do Prof. José Manuel Castro Lopes para coordenar a edição de um número da Revista Dor sobre cefaleias, um tema que me é muito grato por ter sido objecto da minha particular atenção nos últimos 22 anos. Mas, o agrado rapidamente se transformou em preocupação, porque não é fácil abordar um tema tão vasto como este de forma cientificamente correcta, incluir todos os avanços tecnológicos recentes, e simultaneamente torná-lo atraente, isto é, acessível, de fácil leitura e compreensão, e ainda com uma dimensão que não seja imediatamente assustadora. Ora, tal objectivo seria seguramente inatingível se quisesse ser exaustivo. Daí a ter chegado à conclusão, após alguma reflexão, que este tema só poderia ser abordado com eficácia se fosse limitado, foi um passo. Assim, foi necessário escolher o que seria importante transmitir a médicos experientes, com largos conhecimentos científicos

sobre as diversas patologias dolorosas, mas não tão detalhadamente sobre uma forma particular de dor, a dor de cabeça. Pereceu-me, pois, mais importante transmitir os avanços recentes no diagnóstico, na fisiopatogenia (com destaque para a imagiologia e genética) e na terapêutica das cefaleias primárias por serem as áreas de maior avanço científico e tecnológico. Ficaram assim excluídas todas as cefaleias secundárias, que pela sua diversidade e dimensão tornariam este trabalho ciclópico, enfadonho e seguramente pouco eficaz. Com este objectivo, solicitei a colaboração de vários colegas que comigo têm partilhado um interesse particular por este tipo de patologia e que prontamente aderiram a este projecto. O resultado final é o conteúdo deste número da Revista Dor que, espero vivamente, possa ser útil aos seus leitores e sobretudo aos doentes que no futuro irão receber destes os melhores conselhos e recomendações.

**Cefaleias**

# Introdução

José M. Pereira Monteiro

A cefaleia é um sintoma álgico subjectivo referido à extremidade cefálica. É um dos sintomas mais frequentes na clínica e um dos principais motivos de contacto com o médico. A dor é sempre uma manifestação de uma lesão ou disfunção que envolve o sistema nervoso. A cefaleia surge na maior parte das vezes como sintoma principal, outras vezes como sintoma associado e mais raramente como manifestação isolada.

Geralmente, aos serviços médicos recorrem os doentes com cefaleias que apresentam alguma das seguintes características:

- A primeira cefaleia.
- A pior cefaleia de sempre.
- A cefaleia progressiva.
- A cefaleia acompanhada de náuseas e vómitos incoercíveis.
- A cefaleia acompanhada de sintomas ou sinais gerais.
- A cefaleia acompanhada de sintomas ou sinais neurológicos focais.
- A cefaleia que não cede ao tratamento habitual.

Ao regime ambulatorio recorrem, sobretudo, doentes com cefaleias de longa duração, isto é, cefaleias crónicas mas, por vezes, também as agudas ou subagudas isoladas ou associadas às formas crónicas.

Perante uma cefaleia, a primeira preocupação do médico deverá ser a de procurar a sua causa, isto é, se é lesional ou estrutural, também por vezes designada «orgânica» e/ou «sintomática», ou se é disfuncional, também por vezes designada «funcional» (infelizmente, por muitas vezes com tonalidade pejorativa), isto é, primária ou «idiopática».

São sinais de alerta de possível causa orgânica os seguintes:

- A cefaleia de início súbito.
- A cefaleia de início tardio (depois dos 40 anos)
- A cefaleia subaguda e progressiva (em dias ou semanas).
- A cefaleia associada a sintomas ou sinais gerais.
- A cefaleia associada a sintomas ou sinais neurológicos focais.

A melhor forma de obter o diagnóstico correcto é através da anamnese, pela caracterização sistemática, primeiro do sintoma principal (neste caso a dor) e depois dos sintomas associados pela ordem sequencial da sua relevância clínica.

## Avaliação clínica

Deve proceder-se à avaliação dos seguintes elementos semiológicos:

- Dor
  - Instalação (data e forma)
  - Localização (principal ou inicial e irradiação)
  - Carácter
  - Intensidade
  - Duração
  - Evolução temporal (monofásica ou polifásica)
- Sintomas associados (sequencialmente)
- Doenças prévias
- Doenças familiares

## Conduta clínica

- Proceder à classificação sintomática das cefaleias utilizando o perfil temporal
- Definir o perfil temporal (instalação + evolução)
  - Agudo (instalação súbita ou rápida e evolução curta – horas a dias)
  - Subagudo (instalação insidiosa, evolução progressiva – semanas a meses < 6)
  - Crónico
    - Episódico (instalação episódica aguda, evolução por surtos – meses a anos)
    - Contínuo (instalação insidiosa, evolução flutuante sem remissões – meses a anos)
- Correlacionar o perfil temporal com a etiologia
  - Agudo (vascular, infecciosa, traumática, tóxica e metabólica)
  - Subagudo (HIC – hipertensão intracraniana por abscesso, hematoma, quisto, granuloma, tumor 1.º ou 2.º)
  - Crónico
    - Episódico (enxaqueca, cefaleia em salvas, hemicrania paroxística, nevralgias cranianas, cefaleias tipo tensão episódicas)
    - Contínuo (cefaleias tipo tensão crónicas e/ou abuso medicamentoso).
- Proceder à investigação etiológica
  - Cefaleias agudas e subagudas
    - Investigar – SIM (sempre)
  - Cefaleias crónicas
    - Típicas (de acordo com os critérios de diagnóstico da IHS – *International Headache Society*): não investigar
    - Atípicas: investigar como se agudas ou subagudas

## Investigação

- Imagem: TC, RM, Rx, SPECT, PET, Ecografia



- Punção lombar: exame bioquímico, citológico, microbiológico, etc.
- EEG
- Laboratorial: hematologia, bioquímica, serologia, microbiologia, imunologia, etc.
- Outros: broncoscopia, endoscopia, biopsia, etc.

### Quando investigar

- Cefaleias agudas: investigar sempre com meios imagiológicos e outros meios analíticos em função das hipóteses etiológicas mais prováveis, nomeadamente:
  - Início súbito e factores de risco vascular conhecidos – *vascular* – hemorrágico?
  - Início agudo mas não abrupto e factores de risco conhecidos – *vascular* – isquémico?
  - Início agudo mas não abrupto e manifestações sistémicas – *vascular* – inflamatório?
  - Início agudo mas não abrupto e febre – *infecciosa* – meningite/encefalite? Infecção sistémica?
  - Início súbito e história de traumatismo recente – *traumática* – complicação aguda – concussão/contusão cerebral
  - Início agudo não súbito e contacto com tóxicos – *tóxica* – CO, fármacos, drogas
  - Início agudo não súbito e doença metabólica conhecida – *metabólica* – diabetes, hipo ou hipertiroidismo, anemia, poliglobulia, DPOC, etc.
- Cefaleias subagudas: investigar sempre com meios imagiológicos e outros meios analíticos em função das hipóteses etiológicas mais prováveis nomeadamente
  - HIC por abscesso, hematoma, quisto, granuloma, tumor 1.º ou 2.º
- Cefaleias crónicas
  - Típicas: não investigar atípicas

### O que são Cefaleias crónicas típicas (ver classificação da IHS<sup>1</sup>)

- Enxaqueca
- Cefaleias tipo tensão
- Cefaleias em salvas e outras cefaleias trigémino-autonómicas (cefaleia em salvas, hemicrania paroxística, SUNCT, etc.)
- Outras cefaleias não associadas com lesões estruturais

### Sinais de alerta e Cefaleias crónicas atípicas

#### Enxaqueca

- Início tardio
- Aura prolongada e/ou atípica
- Duração prolongada
- Alteração do carácter da dor
- Sinais neurológicos focais

#### Cefaleias de tensão

- Alteração do carácter da dor
- Dor localizada
- Sinais neurológicos focais

### Cefaleia em salvas e outras cefaleias trigémino-autonómicas

- Não cumprimento dos critérios obrigatórios de diagnóstico
- Sinais neurológicos focais persistentes (em período de remissão da dor)

### Crítérios de hospitalização/internamento

- Admissão urgente/emergente
  - Suspeita de evento vascular agudo (ruptura de aneurisma, dissecção vascular (carotídea, vertebro-basilar, etc.))
  - Suspeita de infecção do sistema nervoso central (p. ex.: abscesso cerebral, meningite)
  - Suspeita de lesão ocupando espaço (LOE) ou hipertensão intracraniana (HIC).
  - Suspeita de hipotensão do líquido cefalorraquidiano (LCR)
  - Certas variantes de enxaqueca (p. ex.: enxaqueca hemipléctica, basilar, suspeita de enfarte associado a enxaqueca)
    - Para diagnóstico
    - Para tratamento
  - Cefaleia severa associada a náuseas e vómitos incoercíveis
  - Ausência de resposta ao tratamento ambulatorio de exacerbação de cefaleia recorrente ou crónica
- Admissão não emergente
  - Doença psiquiátrica coexistente
  - Doença sistémica coexistente que necessite de monitorização pelos efeitos da medicação para a cefaleia
  - Cefaleia crónica diária sem resposta à terapêutica
  - Cefaleia crónica refractária ao tratamento e/ou com abuso medicamentoso

### Crítérios para admissão em consulta especializada (terciária)

- Cefaleias crónicas episódicas/recorrentes
  - Diagnóstico
  - Orientação terapêutica
  - Tratamentos experimentais (enxaquecas, cefaleias em salvas, etc.)
- Variedades pouco frequentes
  - Diagnóstico (enxaqueca com aura, hemipléctica, oftalmopléctica, basilar, cefaleia em salvas, hemicrónica paroxística, nevralgias cranianas)
  - Investigação (enxaqueca familiar, cefaleia em salvas, etc.)
  - Tratamentos experimentais (enxaquecas, cefaleias em salvas)
  - Seguimento/accompanhamento

### Bibliografia

1. Classification and Diagnostic Criteria for Headache disorders, Cranial Neuralgias and Facial Pain. Cephalalgia 1988;8(Suppl 7): 9-96.
2. The International Classification of Headache Disorders. Cephalalgia 2004;24 (Suppl 1).
3. The Headaches. Editores: Olesen J, Tfelt-Hansen P, Welch KMA. 2.ª ed., Lippincott Williams & Wilkins, 2000.
4. Harrison's Principles of Internal Medicine. 16.ª ed.



Cefaleias

# Epidemiologia

José M. Pereira Monteiro

A cefaleia, como sintoma isolado ou integrado em síndromes mais ou menos complexas, é um fenómeno extremamente frequente, tendo acompanhado o ser humano desde tempos imemoriais.

A sua elevada frequência e relação com situações difíceis ou desagradáveis fez com que este sintoma fosse usado e integrado na linguagem corrente como metáfora para designar tais situações difíceis ou problemáticas.

O facto de ser tão comum, frequentemente familiar e de curso previsível, em grande parte dos casos, contribui significativamente para que muitas vezes passe fora do alcance médico, isto é, evolua sem recurso a cuidados médicos<sup>1,2</sup>. Esta é uma das razões que justificam a necessidade de recurso a estudos epidemiológicos de base populacional, como única forma de avaliar a verdadeira dimensão desta situação clínica e as suas implicações económicas e sociais<sup>1-5</sup>.

## Prevalência

Os dados existentes da prevalência de cefaleias são claramente determinados pelas formas clínicas mais frequentes e idiopáticas, como a enxaqueca e a cefaleia de tensão e refletem as diferenças dos critérios de diagnóstico que foram utilizados<sup>5-9</sup>.

Os estudos de prevalência de cefaleias efectuados anteriormente<sup>10-35</sup>, quer na Europa quer no resto do mundo, estão sintetizados, respectivamente nos tabelas 1 e 2.

## Enxaqueca

Como consequência da grande variabilidade da apresentação clínica da enxaqueca, torna-se difícil a avaliação da sua prevalência. Os resultados dos diversos estudos efectuados são contraditórios, não só porque as populações estudadas são diferentes em idade, sexo e situação profissional, mas, e essencialmente, porque foram utilizados critérios de diagnóstico diferentes. Assim, vemos que

Balyeat e Rinkel, em 1931, encontraram referência a enxaqueca em percentagens variáveis de 3,7 a 13,5% dos vários grupos sociais estudados, com uma média para a população geral de 5%. Bille, em 1962, encontrou em 9.000 crianças suecas, 1% de enxaquecas na idade dos 6 anos e 5% aos 11 anos. Dalsgaard Nielsen, em 1970, num estudo de crianças dinamarquesas, encontrou enxaquecas em 3% aos 7 anos e 9% aos 15 anos e, em adultos, 11% no sexo masculino e 19% no sexo feminino. Waters e O'Connor, em 1970, no País de Gales, encontraram enxaqueca em 19% de 2.933 mulheres com idades de 20 e 64 anos. Em Inglaterra, um estudo efectuado em 15.000 pessoas, pelo *British Migraine Trust*, em 1975, mostrou que 10% dos homens e 16% das mulheres sofriam de cefaleias unilaterais periódicas e que se fossem incluídas as cefaleias bilaterais com características de enxaqueca atingir-se-iam valores de 20% para o sexo masculino e 26% para o sexo feminino. A média para a população estudada foi de cerca de 20% (sendo maior na mulher e menor na criança).

Um estudo efectuado por Ogunyemi, em 1982, numa população rural da Nigéria, revelou uma prevalência de 5% no sexo masculino e 9% no sexo feminino, aumentando até 17% durante a idade reprodutiva<sup>31</sup>.

Em Portugal há dois estudos epidemiológicos: um estudo de prevalência de cefaleias numa população estudantil universitária efectuado por Pereira Monteiro, Eduarda Matos e José M. Calheiros em 1992, que revelou uma prevalência de enxaqueca de 6,1%<sup>7</sup> e um estudo de base populacional também sobre todos os tipos de cefaleias<sup>5</sup> que revelou uma prevalência de enxaqueca de 8,8%, na forma pura, isto é, não associada a outras variedades de cefaleias. Se consideradas também as formas combinadas com outros tipos de cefaleias, principalmente com as cefaleias de tensão que representavam 12,1%, então a prevalência de enxaqueca na população estudada era de 20,9%, isto é, um valor idêntico ao dos estudos mais recentes e com metodologias semelhantes.

Estes dados demonstram claramente que a enxaqueca é uma afecção amplamente distribuída na população mundial e em diferentes raças e condições sociais.

Tabela 1. Cefaleias: estudos epidemiológicos na Europa

Autor	País	Ano	Popul	Tipo	Períod	Idade	Enxaq	Tensão	Outra	Total	M/F
Grimes	UK	1931	15000			todas	8.0				
Schwartz	NL	1952	?				4.0				
Leyton	UK	1955	?				4.0				
Vahlquist	SWE	1955	792			20-29	5.9				
			1373			16-19	7.4				
			1236			10-12	4.5				
Logan	UK	1958	38282		9 M	todas	0.1				
Walker	UK	1959	5785			adultos	4.8				1.2/3.6
Childs	UK	1961	1607			adultos	10.0				4.9/13.2
Bille	SWE	1962	8993	ES		7-15	3.9			58.6	3.4/4.5
Dalsgaard	NL	1965	2417			adultos	3.8				-/10
Brewis	UK	1966	6960			todas*					3.8/5.2
Fry	UK	1966	5800			adultos	7.7				5.5/9.6
Dalsgaard	NL	1970				todas*					11.0/19.0
Waters	UK	1971	2933	CG		20-64	19.0			78.7	
Waters	UK	1972	882			35-54		14/26			42/61
Dalsgaard	NL	1973	461			23-84		14/22		23.0	21/31
Witkoswka	POL	1974	?			?*					1.9/4.2
Barolin	AUS	1974	1639			adultos	4.0				
Waters	UK	1974	1718	CG	AN	> 21		15/23			64.0/78.0
Mills	ITA	1974	977			15-64*					15.2/23.7
Clarke	UK	1974	1519			15-64*					18.7/19.5
Waters	UK	1975	1129			adultos*					13.0/25.0
Henry	FRA	1975	2769			adultos	1.5				0.9/2.8
Sillampa	FIN	1976	4235			7	3.2				
Crisp	UK	1977	727	CG	TV	adultos		10/26	29/35		69.0/94.0
Philips	UK	1977	597	CG	6 M	16-60		10/21	65/68		74.0/89.0
Deubner	UK	1977	600			10-20	19.0				15.5/22.1
Green	UK	1977	14893	CG		adultos*					10.3/15.9
Ekbom	SWE	1978	9803			18	1.7				
Newland	UK	1978	2066	CG	AN	> 18		14/25			73.0/81.0
Nikiforow	FIN	1978	3067			15-70	65.8				58.0/73.0
Sparks	UK	1978	15797			10-18*					3.4/2.5
Salamon	FRA	1980	2769			< 16*					2.6/7.0
Jones	UK	1980	1700			adultos	6.0				
Hollnagel	NL	1980	1952			40-50*					8.0/18
Nikiforow	FIN	1981	200	CG	AN	> 15	11/35	37/42	77.0		69.0/83.0
Manzoni	ITA	1981	1331			adultos	11.0				
Post	NL	1985	2252	CG	AN	16-65					64.0/84.0
D'Alessan	SM	1988	1144	CG	AN	> 7		9/18			35.0/46.0
Merikangas	SWI	1990	457			27-28		6/20			
Buer	NOR	1991	230			20-72*			11.7		5.4/13.8
Rasmussen	DEN	1991	740	CG	TV/P	25-64	8/25	69/88	96		93.0/99.0
Henry	FRA	1992	833	CG		> 15	8.1				4.0/11.9
Monteiro	POR	1992	491	ES	TV	18-25	6.1	35.7	96.9		
Gobel	GER	1994	4061			> 18	27.5	38.3	5.6	71.4	
Guseo	HUN	1994	767				9.6	20.4	17.0	47.0	
Monteiro	POR	1995	2008	PG	TV	> 5	8.8	62.5	5.3	88.6	

AN: prevalência anual; CG: clínica geral; Enxaq.: enxaqueca; ES: estudantes; M: prevalência mensal; M/F: masculino-feminino; P: prevalência pontual; PG: população geral; TENS: cefaleia de tensão; TV: prevalência em toda a vida.  
\*Só enxaqueca.

### Cefaleia tipo tensão

A cefaleia tipo tensão é uma situação clínica muito frequente. Considerada como tendo uma prevalência semelhante à da enxaqueca por Lance, Curren e Antony que, em 1965, entre 1.152 doentes da sua clínica de cefaleias, encontraram 612 casos de enxaqueca e 466 de cefaleias da tensão (40,5%). Na nossa consulta de cefaleias no Serviço de Neurologia do Hospital Geral de Santo António, 44,9% apresentavam enxaqueca e 42,1%

cefaleias de tensão, isoladas ou associadas a sintomas de enxaqueca. As estimativas baseadas nos dados epidemiológicos de Waters e O'Connor's (1975) sugerem uma incidência anual de 10,4% em populações clínicas e de 11,7% na população geral. Estudos epidemiológicos mais recentes apontam para valores bastante mais elevados como o de Philips, de 1977, que encontrou 65/68% (M/F), o de Rasmussen, de 1991, que detectou 69/88% (M/F) e o de Pereira Monteiro que revelou 61/63% (M/F)<sup>8,14-16,19-21,23,24,26,30-35</sup>.

**Tabela 2.** Cefaleias: estudos epidemiológicos fora da Europa

Autor	País	Ano	Popul	Tipo	Períod	Idade	Enxaq	Tensão	Outra	Total	M/F
Grimes	UK	1931	15000			todas	8.0				
Balyeat	USA	1932	202			adultos*				5.0	7/13.5
Balyeat	USA	1933	2728			adultos	7.9				
Fitz-Hugh	USA	1940	4000	CG		adultos				16.0	2.0/26.0
Lennox	USA	1941	1000	ES		?	5.4			22.0	
Weider	USA	1944	1000			18/29	8.7				
Ogden	USA	1952	4634	CG		todas	1.2/2.8			65.0	
Lennox	USA	1960	1000			?	22.0				
Selby	AUS	1960	500			?	6.3				
Bain	CAN	1967	4800			?	7.0				
Martin	USA	1969	567			adultos*				35.0	
Wassertheil	USA	1973	?			?	6.0				
Froom	USA	1974	?			todas	1.0				
Com. Rep.	USA	1974	?			todas	8.1				
Ziegler	USA	1975	806			gémeos					
Ziegler	USA	1977	1809			> 15	42/34				83.0/84.0
Markush	USA	1975	451			15-44	/24				
Andrasik	USA	1979	1161	ES		?				58.6	
Korczyń	ISR	1980	880			< 20	19.0				7.0/28.0
Abramson	ISR	1980	?			15-19	10.1				5.1/14.5
Schnarckh	USA	1980	1203			adultos*					7.3/11.0
Schnarckh	USA	1980	3909	ES		?	3.0				
Osuntokun	NIG	1982	903			todas*					5.0/9.0
Levy	ZIN	1983	5028			todas					
Ogunyemi	NIG	1984	1256			?*					3.4/5.8
Linet	USA	1989	10169			12-29	3/7				1.0/95.0
Breslau	USA	1991	1007			21-30	7/16				
Merikang	USA	1991	12200			25-74*					3.6/12.8
Stewart	USA	1992	20468	PG		12-80*					5.7/17.6
Stang	USA	1993	11692		9 M	todas*					2.3/ 5.8

AN: prevalência anual; CG: clinica geral; Enxaq.: enxaqueca; ES: estudantes; M: prevalência mensal; M/F: masculino-feminino; PG: população geral; TENS: cefaleia de tensão; TV: prevalência em toda a vida.  
\*Só enxaqueca.

### Cefaleia em salvas

São consideravelmente menos frequentes que a enxaqueca. Em 1972, Sutherland e Eadie encontraram 4,5 casos por 100.000 habitantes (0,045/1.000) e Heyck, em 1976, estimou a prevalência de cefaleias em salva em cerca de 0,4/1.000. Sjaastad admite ser este o valor mais aproximado da realidade, que conhece na Noruega<sup>36-38</sup>. Kudrow em 1980 estimou a prevalência de cefaleias em salva nos E.U.A. em 4/1.000 homens e 0,8/1.000 mulheres na população geral<sup>39</sup>. No estudo populacional em Portugal encontramos uma prevalência de 0,5/1.000<sup>5,40</sup>.

### Síntese

Do exposto conclui-se que as cefaleias primárias ou idiopáticas têm uma elevada prevalência ao longo da vida, iniciam-se geralmente no adolescente ou adulto ainda jovem, ocorrem em episódios por vezes bastante frequentes e sobretudo no sexo feminino perturbando as actividades da vida diária e a qualidade de vida. Com os instrumentos de análise epidemiológica actual-

mente existentes, nomeadamente, a classificação e os critérios de diagnóstico da Sociedade Internacional de Cefaleias e os actuais métodos de colheita de dados, de registo e análise estatística tem-se verificado que este tipo de cefaleias tem uma distribuição geográfica e étnica relativamente homogénea sendo pouco influenciadas pelos factores socio-demográficos que, no entanto, podem ser importantes no desencadear das crises dolorosas. Esta homogeneidade parece favorecer a origem genética deste tipo de afecções.

### Bibliografia

1. Friedman AP, von Storch TJC, Merritt HH, Migraine and tension headaches: a clinical study of two thousand cases. *Neurology* 1954; 4:773-738.
2. Fry J. Profiles of disease. Edimburgo: Livingstone; 1966.
3. Wadsworth MEJ, Butterfield WIH, Blaney R. Health and sickness. The choice of treatment. Perception of illness and use of services in an urban community. Londres: Tavistock; 1971.
4. Ziegler DK, Hassanein RS, Couch JR. Characteristics of life headache histories in a nonclinic population. *Neurology* 1977;27: 265-9.
5. Pereira Monteiro JM. Cefaleias: estudo epidemiológico e clínico de uma população urbana. Dissertação de Doutoramento, ICBAS – Universidade do Porto 1995;27-36.

6. Dhopes V, Anwar R, Herring C. A retrospective assessment of emergency department patients with complaint of headache. *Headache* 1979;19:37-42.
7. Pereira Monteiro JM, Matos E, Calheiros JM. Headaches in Medical School Students. *Neuroepidemiology* 199;13:103-7.
8. Rasmussen BK, Jensen R, Schroll M, Olesen J. Epidemiology of headache in a general population a prevalence study. *J Clin Epidemiol* 1991;44:1147-57.
9. Headache Classification Committee of the International Headache Society. Classification and diagnostic criteria for headache disorders, cranial neuralgias and facial pain. *Cephalalgia* 1988;8(Suppl 7):1-98.
10. Bille B. Migraine in childhood and its prognosis. *Cephalalgia* 1981;1:71-5.
11. Dalsgaard-Nielsen T, Ulrich J. Prevalence and heredity of migraine and migrainoid headaches among 461 Danish doctors. *Headache* 1973;12:168-72.
12. Waters WE. Headache and migraine in general practitioners. The migraine headache and Dixarit: Proceedings of a symposium held at Churchill College, Cambridge, Bracknell: Boehringer Ingelheim; 1972;31-44.
13. Waters WE. The Pontypridd headache survey. *Headache* 1974;14:81-90.
14. Waters WE. The epidemiology of migraine. Bracknell: Boehringer Ingelheim; 1974.
15. Waters WE, Campbell MJ, Elwood PC. Migraine, headache, and survival in women. *Br Med J* 1983;287:1442-3.
16. Waters WE, O'Connor PJ. Epidemiology of headache and migraine in women. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1971;34:148-53.
17. Crisp AH, Kalucy RS, McGuinness B, Ralph PC, Harris G. Some clinical, social and psychological characteristics of migraine subjects in the general population. *Postgrad Med J* 1977;53:691-7.
18. Ekblom K, Ahlberg B, Schöle R. Prevalence of migraine and cluster headache in Swedish men of 18. *Headache* 1978;18:9-19.
19. Newland CA, Illis LS, Robinson PK, Batchelor BG, Waters WE. A survey of headache in an English city. *Res Clin Stud Headache* 1978;5:1-20.
20. Nikiforow R. Headache in a random sample of 200 persons: a clinical study of a population in northern Finland. *Cephalalgia* 1981;1:99-107.
21. Nikiforow R, Hokkanen E. An epidemiological study of headache in an urban and a rural population in northern Finland. *Headache* 1978;18:137-45.
22. Phillips C. Headache in general practice. *Headache* 1977;16:322-9.
23. Post D, Gubbels JW. Headache: an epidemiological survey in a Dutch rural general practice. *Headache* 1986;26:122-5.
24. D'Alessandro R, Benassi G, Lenzi PL, et al. Epidemiology of headache in the Republic of San Marino. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1988;51:21-7.
25. Rasmussen BK. Migraine and tension-type headache in a general population: psychosocial factors. *Int J Epidemiol* 1992;21:1138-43.
26. Rasmussen BK. Migraine and tension-type headache in a general population: precipitating factors, female hormones, sleep pattern and relation to lifestyle. *Pain* 1993 (em prensa).
27. Ogden H. Headache studies, statistical data. *J Allergy* 1952;23:58-75.
28. Markush RE, Herbert RK, Heyman A, O'Fallon WM. Epidemiologic study of migraine symptoms in young women. *Neurology* 1975;25:430-5.
29. Andrasik F, Holroyd KA. Reliability and concurrent validity of headache questionnaire data. *Headache* 1980;20:44-6.
30. Abramson JH, Hopp C, Epstein LM. Migraine and non migrainous headaches. A community survey in Jerusalem. *J Epidemiol Community Health* 1980;34:188-93.
31. Ogunyemi AO. Prevalence of headache among Nigerian university students. *Headache* 1984;24:127-30.
32. Duckro PN, Tait RC, Margolis RB. Prevalence of very severe headache in a large US metropolitan area. *Cephalalgia* 1989;9:199-205.
33. Linet MS, Stewart WF, Celentano DD, Ziegler D, Sprecher M. An epidemiologic study of headache among adolescents and young adults. *JAMA* 1989;261:2211-6.
34. Taylor PJ, Pocock SJ, Hall SA, Waters WE. Headaches and migraine in colour retouchers. *Br J Ind Med* 1970;27:364-7.
35. Levy LM. An epidemiological study of headache in an urban population in Zimbabwe. *Headache* 1983;23:2-9.
36. Sutherland JM, Edie MJ. Cluster headache. *Res Clin Stud Headache* 1972;3:92-125.
37. Heych H. *Der Kopfschmerz. Differential diagnostic and Therapie für die praxis.* Estugarda: George Thieme; 1958.
38. Sjaastad O. Cluster headache. Em: Vinken PJ, Bruyn GW, Klawans HL, Rose FC. *Handbook of Clinical Neurology.* Amesterdão: Elsevier; 1986; 48(4):217-46.
39. Kudrow L. *Cluster headache. Mechanisms and Management.* New Oxford University Press; 1980.
40. Kunkel ES, Pfeiffer JB Jr, Wilholt NM, Hamrich LWJr. Recurrent brief headaches in "cluster" pattern. *Trans Am Neurol Assoc* 1952;77:240-3.

Enxaqueca

# Fisiopatogenia

Jorge Machado

A enxaqueca é uma doença primária do cérebro<sup>1</sup>. É uma forma de cefaleia neurovascular: uma perturbação em que os eventos neuronais resultam em dilatação dos vasos sanguíneos, que por sua vez provoca dor e subsequente activação neuronal.

Há fundamentalmente duas teorias a competir entre si para explicar a patogénese da enxaqueca: a teoria vascular e a teoria neurogénica. Inicialmente opostas, actualmente são vistas como complementares.

## Teoria vascular

A teoria vascular baseia-se na premissa da isquemia focal ser a causa da aura da enxaqueca. As auras seriam devidas à hipoperfusão secundária à vasoconstrição do vaso sanguíneo responsável pela irrigação da área cortical, correspondente ao sintoma da aura (visual, sensitiva ou motora). A vasodilatação reactiva poderá explicar a génese da dor através da estimulação das fibras perivasculares sensíveis à dor. Esta teoria está em concordância com o carácter pulsátil da dor, com as suas várias localizações e com o alívio proporcionado pelos vasoconstritores, como a ergotamina. Foram estudados doentes durante a aura, usando técnicas de débito sanguíneo com <sup>133</sup>Xe, que revelaram uma redução do débito sanguíneo cerebral nas regiões posteriores do cérebro, na ordem dos 17-35% e com progressão anterior a um ritmo de 2-3 mm/minuto. Estudos mais recentes com PET durante a fase da aura da enxaqueca confirmaram estes resultados e demonstraram ainda hipoperfusão lentamente alastrante. Nenhum estudo mostrou evidência de isquemia<sup>2</sup>. A demonstração recente pelo grupo de Olesen<sup>3</sup>, que o sildenafil, um inibidor da fosfodiesterase, induz enxaqueca sem provocar alterações no diâmetro da artéria cerebral média, foi o último prego no caixão da teoria vascular.

## Teoria neurogénica

A teoria neurogénica tem a sua base na *spreading depression* de Leão<sup>4</sup>, que assume que as

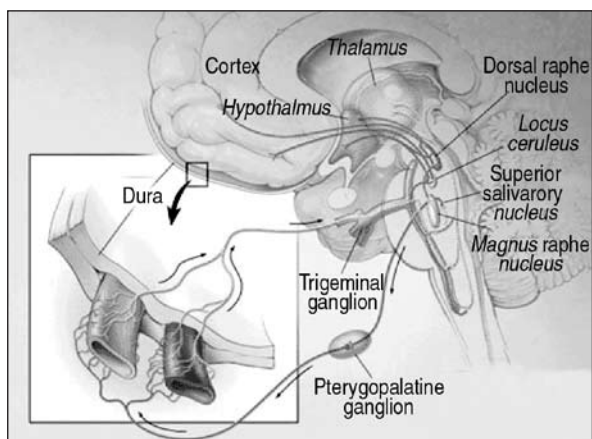
alterações no débito sanguíneo se desenvolvem como consequência de eventos neuronais. Durante a crise há uma breve fase de hiperperusão seguida de hipoperfusão, que corresponde à *spreading depression* cortical<sup>5</sup>. Este facto provavelmente reflecte a onda de despolarização neuronal e glial, seguida de supressão sustentada da actividade neuronal. Estudos recentes em ressonância funcional, utilizando a técnica BOLD (*blood oxygenation level-dependent*) vieram confirmar estes dados<sup>6</sup>.

## Sistema trigémino-vascular

O cérebro é um órgão insensível pois não tem fibras de dor. Contudo, a dura-máter e os vasos sanguíneos meníngeos são ricamente enervados por fibras nervosas sensitivas com origem na divisão oftálmica do trigémeo. Em conjunto com o núcleo do nervo trigémeo constituem o sistema nervoso trigémino-vascular<sup>7</sup>. Durante a crise estas fibras sensitivas libertam substância P, CGRP (*calcitonin gene-related peptide*) e neuroquinina A. Estes péptidos provocam uma resposta inflamatória estéril na dura-máter e causam a sensibilização das fibras nervosas a estímulos previamente inócuos, como as pulsações dos vasos sanguíneos e as alterações na pressão venosa, manifestando-se por aumento da mecanossensibilidade intracraniana e hiperalgesia agravada pela tosse ou por movimentos cefálicos bruscos<sup>8</sup>. A sensibilização periférica dos neurónios trigémino-vasculares medeia a dor pulsátil e o seu agravamento pela inclinação anterior da cabeça; a sensibilização central dos neurónios trigémino-vasculares no núcleo *caudalis* medeia a hipersensibilidade do couro cabeludo e pele periorbitária, como por ex. a alodínia cutânea. Alodínia é a resposta dolorosa provocada por um estímulo não doloroso. Num estudo recente verificou-se que a alodínia se desenvolveu durante as crises em mais de 70% dos 34 doentes estudados. Duas horas após tratamento com triptanos, 15% dos doentes com alodínia estavam sem dor; pelo contrário, 93% dos doentes sem alodínia ficaram sem dor no mesmo intervalo de tempo<sup>9</sup>. Como conclusão importante deste estudo, pode-se afirmar que em doentes susceptíveis de desenvolver alodínia, a terapêutica com triptanos será mais eficaz se for administrada antes do estabelecimento da alodínia cutânea.

Médico Neurologista  
Membro da Sociedade Portuguesa de Cefaleias  
Hospital Militar Principal  
Lisboa, Portugal





**Figura 1.** Sistema trigemino vascular (Goadsby, et al. NEJM 2002).

Têm sido encontrados níveis acrescidos de CGRP no sangue venoso jugular durante as crises, mas após a administração de sumatriptano os níveis de CGRP voltam ao normal, assistindo-se igualmente à melhoria da cefaleia. Estes achados estão de acordo com a libertação de neuropéptidos pelos nervos sensitivos activados durante a crise e com o bloqueio dessa libertação pelo sumatriptano nos receptores pré-juncionais 5-HT<sub>1B/1D</sub> nos receptores sensitivos<sup>10</sup>. Um estudo recente com PET mostrou a primeira evidência da presença de extravasão plasmática localizada às regiões extraparenquimatosas ipsilaterais à localização da dor durante um ataque espontâneo de enxaqueca<sup>11</sup>.

A activação trigemino-vascular ocorre secundariamente a um factor iniciador da crise de enxaqueca, não sendo ainda claro o que será. Estruturas do tronco, do córtex ou uma disfunção neuroquímica poderão ter um papel importante na génese da enxaqueca, na sua modulação ou em ambas. Parece que o cérebro das pessoas com enxaqueca é mais hiperexcitável, quer devido a factores genéticos (mutações nos genes dos canais de cálcio, alterações no metabolismo energético mitocondrial ou deficiência em magnésio) quer devido a factores externos (stress ou alterações hormonais).

Foi demonstrado que certos núcleos do tronco, como a substância cinzenta periaqueductal, o *locus ceruleus* e o núcleo da rafe mediana desencadeiam ou suprimem sintomas dolorosos semelhantes aos da enxaqueca, em animais e humanos<sup>12</sup>. A activação do tronco durante um

ataque de enxaqueca não é uma resposta à cefaleia, mas antes um local no cérebro que é responsável pela sintomatologia da enxaqueca. As pessoas com enxaqueca podem ter hipersensibilidade central à estimulação dopaminérgica, estando este facto relacionado com certos comportamentos observados durante crise de enxaqueca, como o bocejar, irritabilidade, hiperactividade, gastroparesia, náuseas e vômitos.

Um estudo do débito sanguíneo com PET, realizado durante uma crise de cefaleia unilateral em nove doentes com enxaqueca sem aura, colocou a hipótese de existir um «gerador da enxaqueca» na porção rostral do tronco cerebral<sup>12</sup>. Foi demonstrado no mesmo estudo, um aumento do débito sanguíneo cerebral regional na porção interna do tronco, predominantemente contralateral à cefaleia, que persistiu após a administração de sumatriptano que provocou o alívio da dor. O papel destes núcleos do tronco como «geradores da enxaqueca», como participantes na modificação do limiar para a activação neuronal ou fazendo parte do sistema neuronal que termina um ataque, ainda não está completamente clarificado.

## Bibliografia

- Goadsby PJ. Pathophysiology of headache. In: Silberstein SD, Lipton RB, Dalessio DJ eds. Wolff's headache and other head pain. 7.<sup>a</sup> ed. Nova Iorque: Oxford University Press; 2001. p. 57-72.
- Sanchez del Rio M, Alvarez Linera J. Functional neuroimaging of headaches. *Lancet Neurology* 2004;3:645-51.
- Kruuse C, Thomsen LL, Birk S, Olesen J. Migraine can be induced by sildenafil without changes in middle cerebral artery diameter. *Brain* 2003;126:241-7.
- Leão AAP. Spreading depression of activity in cerebral cortex. *J Neurophysiol* 1944;359-90.
- Olesen J, Friberg L, Skyhøj-Olesen T, et al. Timing and topography of cerebral blood flow, aura and headache during migraine attacks. *Ann Neurol* 1990;28:791-8.
- Hadjikhani N, Sanchez del Rio M, Wu O et al. Mechanisms of migraine aura revealed by functional MRI in human visual cortex. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001;98:4687-9.
- Goadsby PJ, Lipton RB, Ferrari MD. Migraine—Current understanding and treatment. *N Eng J Med* 2002;346(4):257-70.
- Moskowitz MA. The neurobiology of vascular head pain. *An Neurol* 1984;16:157-68.
- Burstein R, Collins B, Jakubowski M. Defeating migraine pain with triptans: a race against the development of cutaneous allodynia. *Ann Neurol* 2004;55:19-26.
- Buzzi Mg, Dimitriadou V, Theoharides TC, Moskowitz MA. 5-Hydroxytryptamine receptor agonists for the abortive treatment of vascular headaches block mast cell, endothelial and platelet activation within the rat dura mater after trigeminal stimulation. *Brain Res* 1992; 583:137-49.
- Silberstein SD, Stiles A, Young WB, Rozen TD. Pathophysiology of migraine. Em: *An atlas of headache*. Nova Iorque: The Parthenon Publishing Group; 2002. p. 29-30.
- Weiller C, May A, Limmroth V, et al. Brain stem activation in spontaneous human attacks. *Nat Med* 1995;1:658-60.



Enxaqueca

# Genética

José M. Pereira Monteiro

## Introdução

Há poucas doenças que causem tanto sofrimento e perturbação no agregado familiar como a enxaqueca, e sobre as quais se saiba tão pouco no que respeita às suas causas, mecanismos, prevenção ou cura.

Considera-se actualmente que na génese da enxaqueca estão envolvidas primariamente estruturas neuronais centrais (tronco cerebral e córtex cerebral) e periféricas (sistema trigémino-vascular), segundo os defensores da teoria neurovascular<sup>1</sup> mas, que são influenciadas por factores ambientais (alimentos, clima, estações do ano, ciclos biológicos) e por factores genéticos<sup>2</sup>.

O conceito genético da enxaqueca é bastante remoto e pode ser detectado quer em descrições antigas como as de Liveing<sup>3</sup>, que em 1873 referiu a incidência familiar de enxaqueca e a sua maior ocorrência nas mulheres, quer em definições e critérios de diagnóstico da enxaqueca elaboradas por uma comissão *ad hoc* nomeada pelos *National Institutes of Health* dos EUA em 1962<sup>4</sup>, e posteriormente aprovados pela *World Federation of Neurology*<sup>5</sup>.

Na investigação genética da enxaqueca têm sido usadas diversas metodologias, nomeadamente, o estudo de gémeos, de famílias e de variantes raras.

Os estudos mais antigos em gémeos, anteriores a 1993, foram escassos e os resultados pouco esclarecedores ou mesmo contraditórios, devido a erros metodológicos. A maior parte dos estudos genéticos antigos foram baseados em descrições dos probandos, isto é, sem interrogatório directo dos familiares. Os poucos estudos controlados revelaram um aumento do risco de ocorrência de enxaqueca nos familiares dos testados com enxaqueca quando comparado com os controlos<sup>6-8</sup>.

Com base nos estudos familiares mais antigos foram diversos os tipos de hereditariedade propostos para a enxaqueca<sup>6-8</sup>, contudo, nenhum logrou obter uma confirmação inequívoca, ex-

cepto a hereditariedade ligada ao sexo que foi excluída por Mochi, et al., em 1993<sup>9</sup>.

A melhoria dos critérios de diagnóstico das cefaleias primárias com o advento da nova classificação elaborada pela *International Headache Society* em 1988<sup>10</sup> conjugada com o aperfeiçoamento das técnicas de epidemiologia genética, nomeadamente, las técnicas analíticas de ligação (*linkage*), paramétrica (c/diagnósticos) ou não paramétrica (c/sintomas) e de segregação foram de grande relevância para o progresso verificado no estudo genético. Mas, o desenvolvimento das técnicas de estudo molecular, como a técnica de PCR que permitiu a replicação de cadeias de ADN, de marcadores de ADN, assim como a constituição da base de dados do genoma humano constituíram poderosos métodos para identificação de genes responsáveis por traços genéticos humanos e por uma grande variedade de doenças de transmissão hereditária.

Os estudos genéticos iniciais incidiram, sobretudo, sobre doenças raras e monogénicas, mas actualmente, estão a ser mais aplicados na investigação das doenças muito prevalentes, geralmente, poligénicas ou multifactoriais. Estas doenças designadas doenças de hereditariedade complexa são de abordagem mais difícil e requerem a utilização de dados obtidos a partir de mecanismos fisiopatogénicos conhecidos ou de doenças associadas como fonte de genes candidatos.

## Estudos genéticos recentes

Os estudos genéticos da enxaqueca mais recentes, isto é, sobretudo a partir de 1993, são de base populacional e utilizaram metodologias de epidemiologia e de genética mais perfeitas e adequadas. Consistiram basicamente em estudos de populações gerais de grandes dimensões para identificação de probandos e respectivas famílias, casos esporádicos, gémeos, variedades raras e respectivos controlos<sup>6-9,11</sup>. Outras técnicas de estudo genético que têm sido usadas são os métodos analíticos de ligação *linkage* e de segregação. Os estudos de ligação consistem na pesquisa da segregação conjunta de um marcador genético ou gene conhecido, como por exemplo a da enxaqueca hemiplégica familiar (FHM) no Cr 19p13, com a enxaqueca com aura (MA) e a enxaqueca sem aura (MO),

Centro de Estudos de Cefaleias  
Serviço de Neurologia  
Hospital de Santo António  
Porto, Portugal

como a que foi efectuada por Hovatta, et al.<sup>12</sup>, na Finlândia, e que não revelou qualquer ligação ou a efectuada por May, et al.<sup>13</sup>, na Holanda, que mostrou uma ligação mais frequente que a devido ao acaso. Os estudos de segregação (simples e complexa) consistem na avaliação do risco de transmissão e na pesquisa da forma de transmissão. Dos estudos efectuados mais recentemente salientam-se os seguintes: Russel e Olesen<sup>14</sup>, na Dinamarca, em 1993, mostraram que o risco de ocorrência de enxaqueca na família de um probando era 4 vezes superior ao dos controlos; o risco de ocorrer enxaqueca sem aura na família de portadores de enxaqueca sem aura (MO) era de 1,9, enquanto que o risco de enxaqueca com aura (MA) era de 1,4 e concluíram que a hereditariedade resulta da combinação de factores genéticos e ambientais (multifactorial). Peroutka<sup>15</sup>, nos EUA, em 1995, através de entrevista telefónica, encontrou em portadores de enxaqueca com e sem aura uma história familiar de enxaqueca em 95% dos inquiridos e um risco acrescido (1,5x) de enxaqueca (com e sem aura) nos descendentes. Em 2004, Lemos C, Sousa A e Monteiro P, encontraram num grupo de famílias portuguesas com enxaqueca, com e sem aura, um risco de transmissão da enxaqueca aos descendentes 4 vezes superior ao da população geral<sup>16</sup>. Mas, na mesma população, não foi detectada qualquer ligação com o gene da FHM CACNA1A no Cr. 19p13 ou ao gene ATP1A2 no Cr. 1q<sup>17,18</sup>.

Nos estudos em gémeos foi notada maior concordância entre os monozigóticos do que os dizigóticos, com uma variância média de 50%<sup>6-9,11,19</sup>. Merikangas KR<sup>20</sup>, em 1996, na Austrália, encontrou, em 5.850 gémeos, uma concordância em MZ = 37% > DZ = 21% e concluiu que a enxaqueca não era autossómica dominante nem ligada ao X mas que era autossómica recessiva com reduzida penetrância. Honkasalo ML, et al.<sup>21</sup>, em 1995, na Finlândia, encontraram uma concordância no sexo masculino de MZ = 22% > DZ = 4% e no sexo feminino de MZ = 32% > DZ = 19%, em 8.167 gémeos estudados e concluíram que a hereditariedade era 50% genética e 50% multifactorial. Larsson e col.<sup>22</sup>, em 1995, na Suécia, encontraram, em mais de 6.000 gémeos que estudaram, uma hereditariedade maior na mulher e na enxaqueca recorrente e incapacitante.

Dois estudos recentes confirmaram a presença de factores genéticos e ambientais na enxaqueca. Num estudo efectuado por Svensson e outros<sup>23</sup>, em 2003, em 341 pares de gémeos e 364 controlos emparelhados, encontraram uma hereditariedade de 38% para os homens e 48% para as mulheres, mas não encontraram influências ambientais significativas. Mulder e outros<sup>24</sup>, em 2003, compararam a prevalência e a hereditariedade da enxaqueca em 6 países que participaram no *GenomEU twin project*, que incluiu 29.717 pares de gémeos. Nesse estudo a preva-

lência da enxaqueca oscilou entre 10 e 13%, na Finlândia, e 32 e 34 %, na Dinamarca e na Holanda, e a hereditariedade variou entre 34 e 57%, entre as diferentes populações.

Estudos em famílias com variantes raras de enxaqueca como a enxaqueca hemipléctica familiar (FHM) que há um défice motor unilateral durante a aura e episódios semelhantes em pelo menos um membro da família do 1.º ou 2.º grau. Em 1993, foram identificadas por Joutel, et al.<sup>25</sup> em famílias com FHM, uma mutação no gene dos canais de cálcio neuronais CACNA1A do tipo P/Q localizada no cromossoma Cr. 19 posteriormente designada por FHM tipo 1<sup>25</sup>, verificando-se mais tarde ser uma mutação alélica com a AE2 e SCA6<sup>26</sup>. Em 1997, noutras famílias com FHM, foi identificada no braço longo do Cr 1, uma nova mutação no gene ATP1A2 que codifica para a subunidade  $\alpha 2$  dos canais neuronais de sódio/potássio e que foi intitulada FHM tipo 2<sup>27,28</sup>, a qual se verificou ser alélica de certas formas de Epilepsia (parcial secundariamente generalizada)<sup>29</sup>.

A descoberta do gene da FHM no cromossoma 19p13.1 abriu novas avenidas para o estudo da genética da enxaqueca. O envolvimento deste gene em familiares com enxaqueca passou a ser estudado com marcadores iatrogénicos específicos<sup>29</sup>.

Estudos de co-morbilidade também têm sido usados para pesquisa genética. As principais doenças que têm sido associadas com a enxaqueca com e sem aura, para além da enxaqueca hemipléctica familiar (FHM) são: CADASIL, vertigem episódica, ataxia episódica tipo 2 (AE2), ataxia cerebelosa tardia (SCA6), encefalopatias mitocondriais (MELAS, MERF, CPEO), epilepsia, entre outras<sup>29-31</sup>.

CADASIL é uma síndrome cuja designação corresponde às iniciais da seguinte descrição da afecção *Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leucoencephalopathy*, cujos familiares têm frequentemente enxaquecas com aura e apresentam uma mutação no cromossoma 19p12<sup>29</sup>.

Estão a ser investigadas mutações mitocondriais, com vista a uma eventual associação da enxaqueca com as citopatias mitocondriais seguintes: MELAS; MERRF; CPEO, outras<sup>31</sup> mas, até à data apenas uma mutação A-G na subunidade ND4 (proteína mitocondrial do complexo respiratório I) foi detectada em 26% de portadores de enxaqueca, no Japão<sup>31,32</sup>.

Também tem sido estudada a eventual ligação da enxaqueca com outras doenças hereditárias, como sendo as paralisias periódicas familiares, miotonias congénitas, etc., para pesquisa de possíveis mutações alélicas<sup>31-33</sup>, mas sem resultados aparentes.

Outra fonte de pesquisa tem por base a fisiopatogenia da enxaqueca com e sem aura. Admitindo a importância do envolvimento da serotonina e acessoriamente da dopamina na sua

fisiopatogenia impunha-se a investigação de eventuais mutações genéticas nestes neurotransmissores. Dos estudos já efectuados foram excluídos, até à data, os genes reguladores dos seguintes receptores: 5HT<sub>2A</sub>; 5-HT<sub>2B</sub>; DRD<sub>2</sub><sup>32,33</sup>.

## Conclusão

O estudo genético da enxaqueca teve um grande incremento na última década do século XX e prossegue em diversos laboratórios, sobretudo, na Europa e na América do Norte, pelo que se espera que os múltiplos genes provavelmente envolvidos na enxaqueca venham a ser identificados nas primeiras décadas do século actual.

## Bibliografia

- Goadsby PJ. Pathophysiology of headache. Em: Wolf's Headache and Other head pain. Edited by Stephen D. Silberstein, Richard B. Lipton & Donald J. Dalessio. 7.ª ed. Nova Iorque: Oxford University Press, inc.; 2001. p.57-72.
- Russell MB, Olesen J. The genetics of migraine without aura and migraine with aura. *Cephalalgia* 1993;13(4):245-8.
- Liveing E. On megrim, sick-headache, and some allied disorders. Londres: J and A Churchill; 1873.
- Ad Hoc Committee on Classification of Headache. Classification of Headache. *JAMA* 1962;179:717-8.
- World Federation of Neurology: Definition of Migraine. Em: Background to Migraine. Third Migraine symposium. Londres: Heineman; 1970. p. 181-2.
- Russell MB, Olesen J. The genetics of migraine without aura and migraine with aura. *Cephalalgia* 1993;13(4):245-8.
- Haan J, Terwindt GW, Ferrari MD. Genetics of migraine. *Neurol Clin* 1997;15:43-60.
- Ferrari MD, Russell MB. Genetics of Migraine. Em: Olesen J, Tfelt-Hansen P, Welch KMA. *The Headaches*, 2.ª ed. Nova Iorque: Raven Press; 1999. Ch. 30. p. 241-54.
- Mochi M, et al. Testing models for genetic determination in Migraine. *Cephalalgia* 1993;13:389-94.
- International Headache Society Classification Subcommittee. International classification of headache disorders. 2.ª ed. *Cephalalgia* 2004;24(suppl 1):1-160.
- Ulrich V, Gervil M, Fenger K, Olesen J, Russell MB. The prevalence and characteristics of migraine in twins from the general population. *Headache* 1999;39(3):173-80.
- Hovatta I, Kallela M, Farkkila M, et al. Familial Migraine. Exclusion of the susceptibility gene from the reported locus of familial hemiplegic migraine on 19p. *Genomics* 1994;23:707-9.
- May A, Ophoff RA, Terwindt GM, et al. Familial hemiplegic migraine locus on 19p13 is involved in the common forms of migraine with and without aura. *Hum. Genet.*, 1995;96:604-8.
- Russell MB, Olesen J. Increased familial risk and evidence of genetic factor in migraine. *BMJ* 311, 1993:541-4.
- Peroutka SJ, Howell TA. The genetic analysis of migraine: Clinical database requirements. In: Rose F, ed *Leeds Castle Migraine Workshop*. Elsevier Science 1995.
- Lemos C, Castro M, Barros J, et al. Familial aggregation of forms of migraine in a group of Portuguese families [abstract] (em prensa)\*.
- \*Coelho J, Alonso I, Barros J, et al. Caracterização molecular do gene CACNA1A em famílias e doentes com enxaqueca. Resumos da 7.ª Reunião da Sociedade Portuguesa de Neurociências, 2001; (P16)56\*.
- \*Castro MJ, Pinto M, Mendonça T, et al. Estudo genético da enxaqueca: aspectos clínicos e moleculares. *Sinapse* 2004;4(2):32-6.
- Ziegler DK, Hur YM, Bouchard TJ Jr, Hassanein RS, Barter Migraine in twins raised together and apart. *Headache* 1998;38(6):417-22.
- Merikangas KR. Genetics of migraine and other headaches. *Current Opinion in Neurology* 1996;9:202-6.
- Honkasalo ML, Kaprio J, Winter T, Heikkila K, Sillanpaa M, Koskenvuo M. Migraine and concomitant symptoms among 8167 adult twin pairs. *Headache* 1995;35(2):70-8.
- Larsson B, Bille B., Pederssen NL. Genetic influence in headaches: a Swedish twin study. *Headache* 1995;35(9):513-9.
- Svensson DA, Larsson B, Walderlind E, Pedersen NL. Shared rearing environment in migraine: results from twins reared apart and twins reared together. *Headache* 2003 Mar;43 (3):235-44.
- Mulder EJ, Van Baal C, Gaist D, et al. Genetic and environmental influences on migraine: a twin study across six countries. *Twin Res* 2003;6:422-31.
- Joutel A, Boussier MG, Bioussé V, et al. A gene for familial hemiplegic migraine maps to chromosome 19. *Nat Genet* 1993;5:40-5.
- Ophoff RA, Terwindt GM, Vergouwe MN, et al. Familial hemiplegic migraine and episodic ataxia type-2 are caused by mutations in the Ca<sup>2+</sup> channel gene CACNL1A4. *Cell* 1996;87:543-52.
- Ducros A, Joutel A, Vahedi K, et al. Mapping of a second locus for familial hemiplegic migraine to 1q21-q23 and evidence of further heterogeneity. *Ann Neurol* 1997;42:885-90.
- Gardner K, et al. New locus for Hemiplegic Migraine Maps to chromosome 1q31. *Neurology* 1997;49:650-6.
- Ducros A, Denier C, Joutel A, et al. The clinical spectrum of familial hemiplegic migraine associated with mutations in a neuronal calcium channel. *N Engl J Med* 2001;345(1):17-24.
- Tournier-Lasserre E. et al. CADASIL maps to chromosome 19q12. *Nat Genet* 1993;3:256-9.
- Ptáček LJ. Channelopathies: Ion Channel Disorders of Muscle as a Paradigm for paroxysmal Disorders of the Nervous System. *Neuromuscular Disorders* 1997;7:250-5.
- Terwindt GM et al. The Quest for Migraine Genes. *Current Opinion of Neurology* 1997;10(3):221-5.
- Ferrari M. From Genetics to Prophylaxis. *Cephalalgia* 1997;17(suppl 17):2-4.

\*Trabalhos efectuados no âmbito do Projecto de Investigação «Estudo Genético da Enxaqueca» coordenado por JM Pereira Monteiro do Centro de Estudos de Cefaleias do Serviço de Neurologia do Hospital Santo António e financiado pela FCT-Fundação para a Ciência e Tecnologia com o número POCTI /34390/MGI/1999. Portugal.

**Enxaqueca**

# Clínica e Diagnóstico

José Barros

A enxaqueca é uma entidade crónica paroxística, com características definidas, mas também com alguma variabilidade clínica e diversas formas de expressão.

A prevalência da enxaqueca no adulto situa-se entre 10 e 15%, com consequências socioeconómicas importantes. A maior prevalência da enxaqueca no sexo feminino é aceite; a razão homem-mulher é, consoante os estudos, de 1:2-3. A enxaqueca aparece habitualmente na segunda ou terceira décadas, e raramente após a meia-idade. A enxaqueca pode aparecer na infância. Rapazes e meninas podem ser igualmente atingidos; o predomínio do sexo feminino só aparece na adolescência. A enxaqueca tende a diminuir ou desaparecer após a quinta década.

## Clínica

### *Início da crise*

O início de um episódio de enxaqueca pode variar de uma pessoa para outra e, no mesmo indivíduo, de um episódio para outro. Pode surgir a qualquer hora do dia ou da noite. A intensidade da cefaleia pode acordar o indivíduo durante o sono; noutras ocasiões aparece ao despertar espontâneo. Na maioria dos casos vai-se desenvolvendo e progredindo lentamente durante o dia, com o indivíduo em actividade.

### *Frequência*

A frequência dos episódios é muito variável. A maioria das pessoas com enxaqueca tem um ou mais episódios por mês, mas outras experimentam apenas alguns episódios ao longo da vida. Se um doente se queixa de duas ou mais crises por semana o diagnóstico deve ser questionado e revisto, tratando-se mais provavelmente de síndrome de abuso medicamentoso ou de cefaleia de tensão.

### *Síndrome*

A enxaqueca não é apenas uma cefaleia. É um conjunto de sinais e sintomas decorrentes do compromisso do sistema nervoso central, do sis-

tema nervoso autónomo e de outros aparelhos e sistemas.

A descrição convencional da crise de enxaqueca consiste numa sequência de acontecimentos, sistematizados por Blau em cinco fases: 1. pródromos; 2. aura; 3. cefaleia; 4. resolução, e 5. pós-dromos. Entretanto, na maioria, esta ordem académica não se verifica. Algumas fases podem faltar nalgumas pessoas e/ou nalgumas crises, a ordem de aparecimento pode ser outra, em sequência contínua ou com intervalos variáveis entre as fases. Em cada indivíduo, a síndrome pode variar de poucos sintomas até a um leque exuberante de manifestações clínicas.

### *Pródromos*

Cerca de 60% das pessoas com enxaqueca identificam sintomas premonitórios. Estes sintomas vagos e mal definidos podem preceder a aura ou a cefaleia de horas ou dias. Os pródromos podem incluir alterações de humor ou comportamento (ansiedade, depressão, irritabilidade, lentidão, apatia, euforia, excitação), sintomas neurológicos (bocejo, fono-fotofobia, visão enevoada, tonturas), sintomas sistémicos (fadiga, mialgias, retenção de fluidos, palidez) e alimentares (anorexia, náusea, fome, desejos, bulimia). As associações destes sintomas variam muito, mas têm alguma consistência num indivíduo considerado particularmente.

### *Aura*

É uma disfunção neurológica focal transitória que se desenvolve em cerca de 5 a 20 minutos (60 minutos no máximo), e que precede a cefaleia. A aura aparece em menos de 20% das pessoas com enxaqueca, e destas 70% também têm alguns episódios sem aura. A aura visual é a mais comum, podendo ser produtiva (alucinações visuais) ou deficitária (amputações do campo visual, escotomas, hemianópsias). Fotopsias são as mais simples alucinações visuais (pequenas manchas, estrelas, pontos, flashes e setas luminosas, ou figuras geométricas simples a tremeluzir ou a brilhar). O escotoma cintilante é considerado o mais distintivo sintoma visual da enxaqueca: uma banda ou um arco de visão amputada com uma moldura em ziguezague brilhante ou resplandecente. A alteração visual geralmente inicia-se no centro e progride lateralmente. O escotoma é semi-circular



ou em ferradura. Por vezes, os objectos aparecem alterados em tamanho ou forma. Os doentes também podem apresentar auras somato-sensoriais de adormecimento ou parestesias na face, mão e língua. Há ainda outros tipos de aura: hemiparesia, afasia, vertigens. Em algumas pessoas, um tipo de aura pode seguir-se a outro (por exemplo, aparecimento de sintomas somatossensoriais quando os sintomas visuais desaparecem). Outras variantes (ver classificação) representam, em conjunto, menos de 5%.

A enxaqueca sem aura é mais prevalente do que a enxaqueca com aura. A aura pode ser difícil de identificar e descrever, mesmo numa entrevista dirigida; há pessoas com auras desfasadas temporalmente da dor; alguns doentes têm aura apenas em alguns episódios. Estes factores conduzem ao subestimar da enxaqueca com aura. No conjunto dos estudos publicados, podemos calcular que a prevalência da enxaqueca com aura ronda os 4%. A enxaqueca com aura também é mais comum na mulher, embora a diferença entre sexos seja menos acentuada do que na enxaqueca sem aura.

## Cefaleia

Pode variar entre um ligeiro desconforto e uma dor incapacitante; quase sempre é intensa. É classicamente descrita como pulsátil, mas esta característica pode faltar. A dor pode durar de horas a dias (habitualmente menos de 24 horas). A unilateralidade, outra característica clássica, pode faltar em 1/3 das pessoas com enxaqueca. Nas enxaquecas unilaterais pode haver, ou não, alternância de lado. A localização é habitualmente fronto-temporal ou para-ocular, mas todas as regiões da cabeça, e mesmo a face, podem ser atingidas. A dor é aliviada pelo sono e repouso, e exacerbada pelo esforço físico ou movimentos da cabeça. A intolerância à luz (fotofobia) ou ao ruído (fonofobia) são os sintomas acompanhantes mais frequentes da cefaleia, o que leva estes doentes a recolher-se à escuridão do quarto. Quase todos os doentes tem náuseas e metade vomitam durante as crises. Outros sintomas podem aparecer: gastrointestinais (anorexia, diarreia, obstipação, distensão abdominal), visão enevoada, palidez facial, edema periorbitário, congestão nasal, extremidades frias e húmidas e poliúria. A síndrome de Horner (miose e ptose palpebral), durante a cefaleia, foi descrita em alguns casos; raramente, pode haver midríase do lado da cefaleia. Muitos doentes sofrem alterações psicológicas durante as crises, que podem ir de um estado depressivo à hostilidade. A concentração, a memória e o pensamento abstracto estão diminuídos durante as crises.

## Resolução

A dor reduz-se lentamente em horas, mas muitos episódios só são concluídos pelo sono. Os vômitos, espontâneos ou provocados, podem

**Tabela 1. Classificação da enxaqueca da International Headache Society (2004)**

- Enxaqueca sem aura
- Enxaqueca com aura
  - Aura típica com cefaleia típica
  - Aura típica com cefaleia atípica
  - Aura típica sem cefaleia
  - Enxaqueca hemipléctica familiar
  - Enxaqueca hemipléctica esporádica
  - Enxaqueca basilar
- Síndromes periódicas da infância geralmente precursoras de enxaqueca
  - Vômitos cíclicos
  - Enxaqueca abdominal
  - Vertigem paroxística benigna da infância
- Enxaqueca retiniana
- Complicações da enxaqueca
  - Enxaqueca crónica
  - Estado de mal de enxaqueca
  - Aura persistente sem enfarte
  - Enfarte atribuído à enxaqueca
  - Crise epiléptica desencadeada por enxaqueca
- Provável enxaqueca

Para pormenores sobre definições e critérios de diagnóstico, consultar a revista *Cephalalgia* 2004;24(Suppl 1).

aliviar a dor. Pode haver desejo de alimentos quentes.

## Pósdromos

Nesta fase, o trabalho físico já é possível, mas o esforço intelectual ainda é penoso. A fadiga, a letargia, a fraqueza, o descuido pessoal podem manter-se. A necessidade de conforto e afectividade é comum. Ao contrário, em alguns casos, verifica-se euforia e sensação de rejuvenescimento.

## Classificação e critérios de diagnóstico

Em 1988, a *International Headache Society* (IHS), na sequência do trabalho de várias comissões especializadas, aprovou a classificação e critérios de diagnóstico de cefaleias. Esta classificação foi revista recentemente. Apesar de alguns aspectos polémicos, a classificação, definição e critérios de diagnóstico são um instrumento fundamental na investigação clínica e epidemiológica, permitindo comparar resultados e validar estudos feitos em diferentes comunidades. Perante um doente concreto, é necessário alguma flexibilidade na interpretação e aplicação dos critérios (Tabela 1).

## Precipitantes

As crises de enxaqueca podem ser precipitadas por factores intrínsecos e ambientais. Algumas pessoas são capazes de identificar claramente os factores precipitantes e, uma vez reconhecidos, evitá-los.

Alguns exemplos:

- Fadiga
- Excesso de trabalho
- Viagens
- Pós-stress (férias, sábados)
- Estímulos luminosos
- Discotecas
- Excesso/ défice de sono
- Jejum prolongado
- Alimentos
- Bebidas alcoólicas
- Climas extremos
- Perfumes
- Menstruação
- Sexo
- Desporto

## Diagnóstico

O diagnóstico de enxaqueca é clínico. Não há testes laboratoriais ou marcadores que confirmem o diagnóstico.

Na avaliação inicial de um doente com cefaleias, o médico deve procurar sinais de alerta que sugiram a possibilidade de uma cefaleia secundária.

O trabalho médico em cefaleias assenta na clínica, e particularmente na anamnese. O mais importante é o perfil temporal: instalação abrupta (em minutos), aguda (horas ou dias), subaguda (semanas a alguns meses) ou crónica (contínua ou paroxística). A forma de início, localização e irradiação da dor, duração, frequência e horário das crises, severidade e qualidade da dor, sintomas associados, factores agravantes e precipitantes, factores de alívio, história familiar e social, história prévia e impacto da cefaleia.

São dados de alerta os três primeiros tipos, bem como a cefaleia crónica que apresenta novas características (mudança de carácter, intensidade ou frequência). Assim, a cefaleia inaugural ou a primeira significativa na vida, a cefaleia diária persistente de aparecimento recente, a cefaleia progressiva, devem ser investigadas.

Uma cefaleia hemicraniana não alternante, particularmente se acompanhada de sintomas neurológicos contralaterais também é um sintoma de alerta, bem como o seu início após os 45 anos.

A presença de crises epiléticas, de outras queixas neurológicas como o atingimento de funções superiores (a memória, linguagem, orientação, raciocínio) ou do equilíbrio, febre, emagrecimento, alterações do estado geral, implica a natureza secundária da cefaleia.

No exame objectivo é fundamental pesquisar sinais de doença sistémica, e no exame neurológico a presença de edema da papila, sinais focais ou meníngeos.

Na maioria dos casos, os exames complementares de diagnóstico são desnecessários e supérfluos.

Se há sintomas ou sinais clínicos de alerta, com suspeita de uma situação estrutural, o doente deve ser observado por um neurologista, que poderá recorrer a exames de neuroimagem (TC ou ressonância magnética) ou outros; não usamos o electroencefalograma em clínica de cefaleias.

Pessoas com enxaqueca hemiplégica, basilar, oftalmoplégica, retiniana, aura sem cefaleia ou complicações de enxaqueca devem também ser orientados para um neurologista.

## Situações particulares

### Enxaqueca na criança

A enxaqueca atinge 3 a 7% das crianças de todas as idades. Uma parte dos adultos com enxaqueca reporta o início dos episódios à infância. Na criança, os sintomas de enxaqueca podem apresentar um espectro muito variável, em intensidade e carácter, desde uma cefaleia breve e auto-limitada a síndromes complexas. Deve colocar-se a suspeita de enxaqueca em todas as crianças com cefaleias agudas recorrentes ou sintomas neurológicos não explicados. O diagnóstico baseia-se essencialmente na anamnese, apoiada pela história familiar positiva. Os meios complementares de diagnóstico são, quase sempre, desnecessários. Avanços recentes, na fisiopatogenia e genética, abriram perspectivas terapêuticas inovadoras. Os triptanos modificaram o tratamento da enxaqueca do adulto, e continuam a ser um campo promissor de investigação. Embora não usados por rotina na criança, alguns ensaios clínicos foram já efectuados. Novos triptanos, formulações e dosagens, poderão modificar o tratamento da enxaqueca na criança nos próximos anos. A especificidade destes ou de outros novos medicamentos, ao contrário dos clássicos, exigirá um diagnóstico diferencial mais rigoroso entre enxaqueca sem aura e cefaleia de tensão episódica.

As cefaleias na criança (enxaqueca e outras) são mais prevalentes do que a asma, por exemplo. A enxaqueca é comum na infância, podendo afectar 4 a 7% das crianças. Antes da puberdade meninas e rapazes são igualmente afectados, mas a partir daí as raparigas são três vezes mais atingidas. Os picos máximos de incidência da enxaqueca, para todas as idades, são diferentes conforme o sexo: 246 por 100.000 para rapazes do 10 aos 14 anos e 689 por 100.000 para mulheres dos 20 aos 24 anos. Quando os adultos são questionados sobre a idade de início da sua enxaqueca, metade indicam um início antes dos 20 anos, enquanto um quarto marcam o início antes dos 10 anos.

O impacto social da enxaqueca na criança pode medir-se pela abstinência à escola, perturbação de actividades extra-curriculares e diminuição de rendimento académico. Nos EUA, por exemplo, estima-se em um milhão/ano o número de dias de aulas perdidas por cefaleias.



A hemicrania pulsátil, característica do adulto, é menos comum na criança, sendo a cefaleia bifrontal em 2/3 dos casos. No entanto, o início pode ser unilateral. A duração da cefaleia é menor do que no adulto, geralmente não ultrapassando cinco horas, e podendo ser inferior a uma hora. A cefaleia é, habitualmente, moderada a intensa. A instalação é progressiva, embora o pico máximo de dor seja atingido mais cedo do que no adulto (15 minutos a algumas horas). O carácter da cefaleia é pulsátil, com exacerbação pelo movimento cefálico ou esforço físico de rotina.

Os sintomas acompanhantes mais comuns são os gastrointestinais (anorexia, náuseas com ou sem vômitos, diarreia). Admite-se, classicamente, que os sintomas gastrointestinais são mais exuberantes na criança com enxaqueca do que no adulto.

Sintomas associados a descontrolo vasomotor podem ser relevantes (taquicardia; palidez ou rubor; alterações de humor, apetite, sede, temperatura ou balanço de fluidos; bocejo, soluços, sensação de desconforto extra-craniano, embora raramente dor, abdominal ou com outras localizações). Fonofobia, fotofobia e osmofobia podem também ocorrer, em conjunto ou isoladamente. Embora a maioria das crianças com enxaqueca não tenham síncope, a enxaqueca é uma causa frequente de síncope na criança.

As crianças podem experimentar todos os tipos de auras descritos no adulto, e a sua prevalência é provavelmente igual ou superior (10 a 20%). A aura visual ou, menos, sensitiva ou motora, pode preceder a cefaleia em 20 a 60 minutos em um terço das crianças, mas a patognomónica fortificação cinética com bordadura cintilante é relativamente rara.

Irritabilidade, indisposição e hiperactividade precedem, muitas vezes, a cefaleia.

Factores precipitantes ou exacerbadores incluem o stress (estudo, exames, excesso de actividades extra-escolares, problemas familiares), horários irregulares (refeições, sono), menstruação, pequenos traumatismos cranianos, exercício físico pesado, alterações climáticas, medicamentos adrenérgicos (anti-asmáticos, por exemplo). Substâncias alimentares são menos importantes como factores precipitantes (chocolate, queijo, cafeína, álcool, especiarias, nitratos, glutamato monossódico, outros aditivos alimentares).

O sossego, repouso em ambiente escuro e o sono são factores de alívio na maioria das crianças com enxaqueca.

Na presença das seguintes condições o diagnóstico é seguro: 1. história familiar; 2. história típica; 3. exame físico normal; 4. ausência de sintomas entre os episódios.

O principal diagnóstico diferencial da enxaqueca é a cefaleia de tensão episódica; a maioria das cefaleias inexplicadas da criança está relacionada com enxaqueca. Apesar disto, na

apresentação inaugural (primeiros episódios) de uma cefaleia a possibilidade de uma lesão estrutural deve ser considerada.

Os tumores cerebrais da criança têm, muitas vezes, a cefaleia como sintoma inaugural. São, provavelmente, a hipótese de diagnóstico diferencial da enxaqueca que mais a atenção merece dos médicos e o que mais apreensão causa nos pais. Nos tumores cerebrais, outras manifestações aparecem habitualmente nos quatro meses seguintes ao início da cefaleia. Na prática, se a cefaleia começou há mais de quatro meses e o exame é normal, a hipótese de tumor é improvável. A ausência de história familiar de enxaqueca e cefaleias relacionadas com o sono são prováveis factores de risco. As náuseas e vômitos matinais precoces são um sinal de alerta importante.

As crianças com semiologia de lesão neurológica estrutural devem ser sujeitas a exame de ressonância magnética nuclear (RM) com gadolínio, embora a RM de rotina e a TC com contraste possam ser aceitáveis.

Em geral, se a história é curta (menos de seis meses) e a criança tem menos de seis anos, um exame de imagem deve ser considerado. A neuroimagem pode, ainda, ser útil em:

- Alterações neurológicas (crises epilépticas, deterioração cognitiva; alterações motoras, de personalidade ou comportamento; alterações visuais; exame neurológico alterado).
- Evidência de doenças sistémicas.
- Paragem no crescimento.
- Aumento do percentil do perímetro cefálico.
- Aura atípica.
- Unilateralidade não alternante da cefaleia.
- Localização occipital persistente.
- Progressão de padrão, frequência, duração ou intensidade.
- Interrupção do sono.
- Associação a manobras de Valsalva.
- Ausência de resposta a analgésicos comuns.

### *Enxaqueca hemipléctica familiar*

A enxaqueca hemipléctica familiar é uma forma rara de enxaqueca com aura, autossómica dominante de elevada penetrância. O espectro de apresentação, dominado pela hemiparesia, é muito variável em gravidade, podendo incluir crises epilépticas. A recuperação é habitualmente completa, com possível excepção de famílias com envolvimento cerebeloso progressivo.

Clinicamente, podemos dividir as famílias em dois grupos:

- EHF «pura», em que o exame neurológico entre paroxismos, de todos os seus membros, é normal (80 a 85% das famílias).
- EHF «com sinais cerebelosos permanentes», em que alguns doentes apresentam ataxia e/ou nistagmos independentes dos episódios paroxísticos (15 a 20 % das famílias).

Pelo menos três genes são responsáveis pela EHF. Metade das famílias com FHM encontra-se localizada no cromossoma 19p13.1. Recentemente foram localizados dois novos *loci* no cromossoma 1q. Nos casos localizados ao cromossoma 19 encontram-se mais vezes episódios desencadeados por traumatismos cefálicos mínimos e associados a coma reversível. Em metade das famílias localizadas ao cromossoma 19, e nenhum caso em outras famílias, foram encontradas atrofia cerebelosa e ataxia progressiva. Presumivelmente, a enxaqueca hemipléica familiar e a degenerescência cerebelosa estão geneticamente relacionadas. Trinta a 40% das famílias não estão ligadas ao cromossoma 19, nem ao cromossoma 1, sugerindo a existência de, pelo menos, um terceiro gene.

Muitas das famílias com FHM apresentam uma mutação do gene de um canal de cálcio neuronal voltagem-dependente (CACNA1A) localizado ao cromossoma 19p13. Recentemente também foram localizados novos *loci* no cromossoma 1q3 apontando, mesmo nesta doença, para heterogeneidade genética.

Os casos não familiares de EH podem distribuir-se em três grupos:

- Árvore familiar construída sem observação directa dos familiares em 1.º grau e 2.º grau (falsos casos esporádicos).
- Mutação de novo no gene da EHF ou herança do gene de um progenitor portador assintomático (baixa penetrância).
- Hereditariedade idêntica à da enxaqueca com aura (complexa e multifactorial).

Em 1998, no trabalho de campo do «Rastreamento de ataxias e paraparesias espásticas hereditárias em Portugal» observámos uma família com uma doença caracterizada por:

- Episódios de hemiparesia alternante.
- cefaleias paroxísticas tipo enxaqueca.
- Pequenos traumatismos cefálicos precipitando deterioração da vigília ou défices focais.
- Ataxia cerebelosa pura, lentamente progressiva.
- Atrofia cerebelosa.

Foram observados catorze doentes de ambos os sexos em três gerações sucessivas, com alguma variabilidade clínica individual, sendo a transmissão autossómica dominante. Pareceu-nos haver antecipação da idade de

início, que foi mais precoce para a enxaqueca hemipléica e mais tardia para a ataxia cerebelosa. Esta foi a primeira família com este fenótipo descrita em Portugal. O trabalho genético, realizado pela equipa do presente projecto, permitiu identificar uma mutação única no exão 13 do gene CACNA1A, traduzida na troca de arginina por glutamina no codão 538. Alguns meses depois, observamos uma família algarvia com fenótipo idêntico, tendo sido identificada uma nova mutação (R1347Q) na subunidade  $\alpha_{1A}$  do canal de cálcio de tipo P/Q dependente de voltagem.

Nos últimos anos, conhecido o nosso interesse, foram-nos referenciadas famílias e indivíduos com suspeita desta entidade. A prevalência da enxaqueca hemipléica familiar tem sido, muito provavelmente, subestimada.

## Bibliografia

### *Clínica e classificação da enxaqueca*

- Headache Classification Committee of the International Headache Society. Classification and Diagnosis Criteria for Headache Disorders, Cranial Neuralgias and Facial pain. Cephalalgia 2004;24(Suppl 1).
- Migraine. Manifestations, Pathogenesis and Management. 2.ª ed. Edit by Robert A. Davidoff. Contemporary Neurology Series, ©Oxford University Press, 2002.
- Ferrari M D. Migraine. Lancet 1988;351:1043-51.
- Eriksen MK, Thomsen LL, Olesen J. Sensitivity and specificity of the new international diagnostic criteria for migraine with aura. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2005;76(2):212-7.

### *Enxaqueca na criança*

- Cano A, et al. Migraine Without aura and Migrainous Disorder in Children; IHS and revised IHS criteria. Cephalalgia 2000;20(79):617-20.
- Guidetti V, Galli F. Recent Development in Pediatric Headache. Curr Opin Neurol 2001;14(3):335-40.
- Kandt RS. Childhood Migraine. MedLink Neurology, ©MedLink Corporation (www.medlink.com), 1993-2004.
- Winner P. Pediatric Headaches: what's new? Curr Opin Neurol 1999;12(3):269-72.

### *Enxaqueca hemipléica familiar*

- Pereira-Monteiro JM, Barros J. Familial Incidence of Primary Headaches in a General Population. Frontiers of Headache Research Em: Genetics of Headache Disorders: 37-40 Eds, J Olesen, M-G Bousser. Filadélfia, PA: ©Lippincott Williams & Wilkins; 2000.
- Alonso I, Barros J, Tuna A, Seixas A, Coutinho P, Sequeiros J, et al. A novel R1347Q mutation in the predicted voltage sensor segment of the P/Q-type calcium-channel  $\alpha_{1A}$ -subunit in a family with progressive cerebellar ataxia and hemiplegic migraine. Clinical Genetics 2004;65(1):70-2.
- Alonso I, Barros J, Tuna A, Coelho J, Sequeiros J, Silveira I, Coutinho P. Phenotypes of spinocerebellar ataxia type 6 and familial hemiplegic migraine caused by a unique CACNA1A missense mutation in patients from a large family. Arch Neurol 2003;60(4):610-4.

**Enxaqueca**

# Tratamento

*Maria Manuela Palmeira*

O tratamento da enxaqueca tem por objectivo eliminar a dor e os sintomas associados durante a crise, impedir a ocorrência de novas crises ou diminuir a sua frequência e melhorar a qualidade de vida dos doentes.

São opções terapêuticas e as estratégias de acção corrigir os factores desencadeantes, tratar e evitar o aparecimento das crises<sup>1</sup>.

Antes de qualquer atitude terapêutica específica devemos iniciar o tratamento com medidas gerais que consistem em tranquilizar o doente, esclarecê-lo sobre a benignidade da sua doença, identificar factores desencadeantes e agravantes, ajudar a eliminá-los, e discutir as opções terapêuticas, evitando a automedicação e o abuso medicamentoso.

Dentro dos factores desencadeantes, o doente pode ter que se abster da ingestão de bebidas alcoólicas, de alguns alimentos como chocolate, queijo, frutos secos, citrinos e outros, por ser sensível aos mesmos e estes serem factores precipitantes das crises. Devemos recomendar que dentro do possível tenha um sono regular evitando a privação ou o excesso, o que juntamente com as irregularidades de alimentação podem constituir um factor desencadeante de enxaqueca. O «stress», os anticoncepcionais orais e outros fármacos como os vasodilatadores, se forem claramente identificados como precipitantes de crises, devem ser se possível proscritos.

O tratamento não farmacológico consiste na utilização de técnicas específicas de relaxamento, ou de retrocontrolo biológico (*biofeedback*), a psicoterapia, a acupunctura e ainda as técnicas cognitivo comportamentais<sup>3</sup> (com ou sem relaxamento). As técnicas de relaxamento e o biofeedback conseguem uma melhoria em cerca de 50% dos casos, sobretudo quando associadas, e a eficácia pode manter-se durante meses<sup>3,4</sup>. A acupunctura como tratamento não farmacológico tem vindo a ser referida como eficaz no tratamento da enxaqueca. Em 2001, uma revisão da Cochrane concluiu que este método de tratamento era eficaz. Mais recentemente, outros trabalhos não têm subscrito aquela conclusão<sup>5</sup>.

O tratamento farmacológico pode ser sintomático e/ou profiláctico.

O tratamento sintomático utiliza-se isolado nos caso em que as crises são leves a moderadas, muito pouco frequentes e quase nada incapacitantes. Normalmente, utiliza-se associado ao tratamento profiláctico no caso de crises moderadas a severas, e com grande impacto na qualidade de vida do doente. A escolha do tratamento depende não só do tipo e intensidade da enxaqueca mas também dos sintomas e doenças associadas.

O tratamento sintomático deve ser de acção rápida (idealmente devia actuar e reverter a situação em menos de duas horas) ter escassos efeitos secundários, ser bem tolerado pelo doente e preferencialmente poder ser ministrado por via oral embora habitualmente a enxaqueca se acompanhe de estase gástrica o que obriga ao uso de um procinético (metoclopramida ou a domperidona).

Se as crises são leves a moderadas, são tratadas com fármacos inespecíficos. Os analgésicos habitualmente usados são o paracetamol (500 a 1.000 mg), o ácido acetilsalicílico (500 a 1.000 mg), o acetilsalicilato de lisina (500 a 1.000 mg) ou qualquer um dos anti-inflamatórios não esteróides, como o ácido mefenâmico (240-720 mg), o cetoprofeno (100-200 mg), o diclofenac (50 a 100 mg), o ibuprofeno (400 a 800 mg), a indometacina (25 a 50 mg) e o naproxeno (250 a 500 mg).

A escolha de um ou de outro depende da idade e da patologia acompanhante do doente a tratar. Se os vômitos constituírem uma queixa muito importante e difícil de tratar, para além da metoclopramida e da domperidona, poder-se-á recorrer às fenotiazinas e de entre estas à clorpromazina ou à prometazina. Dos anti-inflamatórios não há preferência pré-estabelecida por um ou por outro dependendo do doente e da prática do clínico. Aos doentes deve ser ferido que o uso crónico de analgésicos (mais de duas vezes por semana) pode originar um agravamento da cefaleia e desencadear o aparecimento da cefaleia medicamentosa para além de outras complicações.

Nas crianças com menos de 15 anos recomendamos o uso do paracetamol, pelo risco da associação do ácido acetilsalicílico e do acetilsalicilato de lisina com a síndrome de Reye<sup>2,6</sup>.

Se for necessário tratar os vômitos nas crianças, é necessário atender ao risco de desencadear distonias com a metaclopramida, reduzindo proporcionalmente a dose ou preferindo a domperidona.

Nas crises moderadas a graves os fármacos usados são específicos para a enxaqueca. A terapêutica de eleição até à década de 90 usava os derivados da cravagem do centeio. A ergotamina é eficaz nas crises moderadas e severas. Contudo, os seus efeitos secundários da ergotamina são vários, frequentes, e potencialmente graves, como por exemplo o ergotismo. Também os doentes que usam ergotamina mais de uma vez por semana, estão em risco de desenvolver uma cefaleia dela dependente pelo que deve ser cuidadosamente prescrita, recomendando-se para a 1.<sup>a</sup> toma 1 a 2 mg, que se pode repetir mas não ultrapassando os 4 mg por dia, 8 mg por semana e 12 mg por mês. A di-hidroergotamina disponível na forma de spray nasal tem eficácia comprovada, sendo a dose inicial uma nebulização (0,5 mg) em cada narina, que se pode repetir 15 minutos depois. Estes fármacos não devem usar-se nas 24 horas antes ou após o uso de triptanos, pelo risco de provocarem vasoconstrição acentuada e levarem potencialmente a graves quadros de isquemia.

Os triptanos surgiram na década de 90, fruto dos conhecimentos do papel da serotonina na fisiopatologia da enxaqueca, são agonistas 5HT<sub>1B/D</sub> e constituíram um passo de gigante no tratamento da mesma. O primeiro foi o sumatriptano, sob a forma de injeção subcutânea (6 mg) e depois em comprimidos na dose de 50 mg, e mais tarde sob a forma nasal. Posteriormente foram feitos esforços no sentido de serem descobertas outras moléculas que se caracterizassem por uma maior rapidez e duração de acção, maior eficácia, actuassem se possível durante qualquer fase da crise incluindo a aura, melhor tolerado, menor cardiotoxicidade e não originassem metabolitos activos. Vários foram desenvolvidos mas as diferenças entre eles são mínimas. Actualmente no mercado temos para além do sumatriptano, o naratriptano (apresentação oral 2,5 mg) o zolmitriptano (forma oral ou sublingual na dose de 2,5/5 mg) dose máxima 10 mg e recentemente o Zolmitriptano (sob a forma nasal) e o Almotriptano 12,5 mg, dose máxima dia 37,5 mg (oral).

Na enxaqueca com aura os triptanos só devem ser administrados depois da aura<sup>7</sup>. As contraindicações quer da ergotamina, quer dos triptanos são a gravidez, a hipertensão arterial, e a doença vascular (coronária, cerebral ou periférica). Quando a dose média recomendada de qualquer triptano não tem qualquer efeito terapêutico, não vale a pena administrar mais doses durante a crise. As náuseas, os vômitos, a foto e a fonofobia são igualmente aliviados por estes fármacos<sup>7,8</sup>.

Se as crises forem extraordinariamente severas, muito prolongadas e refractárias à medicação poder-se-á recorrer ao internamento do doente e utilizar corticoterapia (prednisona 40 a 60 mg/dia durante 3 a 5 dias, ou dexametasona 8 a 16 mg/dia por via intramuscular), fluidoterapia e benzodiazepinas, se necessário.

Para além do tratamento na fase aguda, se a crise de enxaqueca ocorre mais de duas vezes por mês, se é suficientemente severa e interfere com a qualidade de vida do doente, torna-se necessário explicar-lhe a vantagem de tomar um profilático. A duração do tratamento é variável (3 a 6 meses) dependendo da severidade, frequência e duração das crises assim como do tempo de evolução da sintomatologia e também do tipo de fármaco a utilizar.

Dos fármacos profiláticos os beta-bloqueadores são a 1.<sup>a</sup> linha em doentes sem asma, diabetes tipo 1, insuficiência cardíaca congestiva ou isquemia periférica. A sua prescrição deve ser evitada nos casos de enxaqueca com aura prolongada ou sintomas neurológicos focais de grande intensidade<sup>9</sup>. O propranolol em doses tão baixas como 1 mg/kg de peso, demonstrou ser eficaz, diminuindo em 50% a frequência e a gravidade das crises<sup>9,10</sup>. O atenolol também demonstrou eficácia na dose de 100 mg uma vez por dia. O timolol, na dose de 10 mg, 2 vezes ao dia provou ser tão eficaz como o propranolol, na dose de 80 mg, 2 vezes ao dia<sup>11</sup>. O nadolol demonstrou igualmente eficácia nas doses de 80 a 160 mg, uma vez por dia<sup>10</sup>. Também o metoprolol, um beta-bloqueador selectivo, demonstrou eficácia na dose de 200 mg, sob a forma de libertação retardada, reduzindo a frequência e a duração das crises<sup>12</sup>.

Alguns anti-histamínicos e anti-serotonínicos como o pizotifeno também são eficazes na dose de 0,5 mg, 3 vezes ao dia<sup>13</sup> e a ciproheptadina tem sido frequentemente usada como preventivo nas crianças, e também tem uma eficácia comprovada<sup>14</sup>. Deve ser evitado o seu uso nos obesos porque tem como efeito secundário o aumento do apetite.

Sobre os antagonistas do cálcio existem actualmente estudos comprovativos da eficácia da nimodipina como preventivo nas crianças<sup>15</sup>. A flunarizina é eficaz em doses de 5 a 10 mg/dia<sup>16</sup>, sendo a sua eficácia comprovada por vários estudos<sup>7,16</sup>, o que faz desta substância o antagonista do cálcio com mais provas dadas; não deve ser recomendada nos doentes com tremor e com tendência para a obesidade. A eficácia do verapamil foi comprovada nas doses de 240 a 320 mg/dia<sup>17</sup>.

Entre os anti-depressivos continua a ser a amitriptilina o fármaco de 1.<sup>a</sup> escolha pela sua eficácia na prevenção, mesmo em doses baixas, independentemente do seu efeito anti-depressivo



vo, o que foi demonstrado por vários estudos<sup>7,9</sup>. Contudo há uma grande variabilidade nas respostas individuais, pelo que as doses a administrar deverão ser adaptadas caso a caso iniciando-se sempre com 12,5 a 25 mg por dia; habitualmente não há necessidade de subir mais.

Dos anticonvulsivantes a eficácia do valproato de sódio foi comprovada em adultos na dose de 800 a 1.500 mg por dia<sup>19</sup>. Mais recentemente, o topiramato tem sido recomendado e tem sido comprovada a sua acção com doses de 100 mg por dia<sup>20</sup>.

Na profilaxia da enxaqueca menstrual o uso de anti-inflamatórios não esteróides, como o naproxeno e o ácido mefenâmico foi também bem estudado. O naproxeno inicia-se sete dias antes da data esperada para o início do fluxo menstrual, na dose de 500 mg, duas vezes por dia<sup>21,22</sup>. O ácido mefenâmico está igualmente comprovado na mesma situação e o seu uso é recomendado 7 dias antes da data esperada para a enxaqueca, na dose de 1 cápsula (240 mg), 3 vezes ao dia. Não é de aconselhar o uso diário destes produtos como profiláticos noutros tipos de enxaqueca pelas possíveis e graves reacções adversas<sup>23</sup>.

As hormonas, nomeadamente os estrogéneos, também podem ser usadas como profiláticos no caso da enxaqueca menstrual, na forma de gel<sup>24,25</sup>, no intervalo entre o uso da pílula ou 3 dias antes do possível início da enxaqueca<sup>26</sup> até 2 dias depois (se a doente não usa pílula), sendo o resultado habitualmente satisfatório. Também se podem prescrever os sistemas transdérmicos contendo estradiol (geralmente 2 a 4 por ciclo, que libertam 100 µg de estradiol/dia) começando por aplicar o primeiro 3 dias antes da data prevista para a cefaleia, substituindo por um novo emplastro no dia anterior à menstruação e por um terceiro no 2.º dia da mesma. Se as crises forem extraordinariamente graves pode haver necessidade de suprimir as oscilações hormonais próprias do ciclo menstrual, recorrendo ao uso da pílula anticoncepcional combinada e pouco doseada, tomada continuamente durante 3 a 4 ciclos ou aos implantes de anticoncepcionais, que vão abolir a menstruação durante meses<sup>27</sup>, ou ainda ao danazol e ao tamoxifeno<sup>28</sup> (anti-estrogéneo), que vão harmonizar «por baixo» o nível hormonal estrogénico.

Recentemente, tem sido referido o uso de toxina botulínica como profilático da enxaqueca, e os resultados têm sido entusiasmantes, não só pela diminuição do número de crises/ano como na redução dos gastos com o tratamento e ainda da do número de dias de faltas ao trabalho, em comparação com os grupos não tratados ou tratados com as drogas habituais. Os autores concluem serem necessários outros estudos para clarificar o mecanismo de acção e verificar os resultados a longo prazo<sup>29,30</sup>.

## Bibliografia

- D'Amico D. Treatment strategies in migraine patients. *Neurol Sci* 2004;25(Suppl 3):S242-3.
- Pereira Monteiro JM. As cefaleias na Clínica Geral. Porto: Cooper-tipo; 1986.
- Holroyd KA. Psychological and behavioral techniques. Em: Olesen J, Tfelt Hansen P, Welch KMA. *The Headaches*. Raven Press; 1993. p. 515-520.
- Melis PM, Roomans W, Pierings EL, et al. Treatment of chronic tension-type headache with hypnotherapy: a single blind time controlled study. *Headache* 1991;31:686-9.
- Still no proof of the efficacy of acupuncture in the prevention of migraine. *Ned Tijdschr Geneesk* 2004;148(44):2165-6.
- Machado MG, Colaço MJ. Cefaleias de interesse para o Clínico Geral. *Revista Portuguesa de Clínica Geral* 1989;6(2):45-50.
- Ferrari MD, Haan J. Drug treatment of Migraine Attacks. Em: *Blue Books of Practical Neurology*. Goadsby PJ, Sielberstein SD. Filadélfia. *Headache* 1997;17:117-30.
- Lindler SL. Subcutaneous sumatriptan in the clinical setting: the first 50 consecutive patients with acute migraine in a pediatric neurology office practice. *Headache* 1996;36(7):419-22.
- Lance James W. Preventive Treatment in Migraine. Em: *Blue Books of Practical Neurology*. Goadsby PJ, Sielberstein SD. Filadélfia. *Headache* 1997;17:131-41.
- Pascual K, Polo JM, Berciano J. The dose of propranolol for migraine prophylaxis: Efficacy of low doses. *Cephalalgia* 1989;9:287.
- Sudilovsky A, Elkind AH, Ryan RE, et al. Comparative efficacy of nadolol and propranolol in the management of migraine. *Headache* 1987;27:421.
- Tfelt-Hansen P, Standness B, Kangasniemi P, et al. Timolol vs propranolol vs placebo in common migraine prophylaxis: A double-blind multicenter trial. *Acta Neurol Scand* 1984;69:1.
- Anderson PG, Dahl S, Hansen JH, et al. Prophylactic treatment of classical and non-classical migraine with metoprolol – a comparison with placebo. *Cephalalgia* 1983;3:207.
- Bellevance AJ, Meloche JP. A comparative study of naproxen sodium, pizotilyline, and placebo in migraine prophylaxis. *Headache* 1990;30:710-5.
- Curran DA, Lance JW. Clinical trial of methysergide and other preparations in the management of migraine. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1964;27:463.
- Battistella PA, Ruffilli R, Moro R et al. A placebo controlled crossover trial of nimodipine in pediatric migraine. *Headache* 1990;30(5):264-8.
- Bassi P, Brunati L, Rapuzzi B et al. Low-dose flunarizine in the prophylaxis of migraine. *Headache* 1992;32:390.
- Solomon GD. Verapamil in migraine prophylaxis: A five year review. *Headache* 1989;29:425.
- Hering R, Kuritky A. Sodium valproate in the prophylactic treatment of migraine: a double blind study versus placebo. *Cephalalgia* 1992;12(2):81-4.
- Silberstein SD. Topiramate in migraine prevention: evidence-based medicine from clinical trials. *Neurol Sci* 2004;Suppl 3:S244-5.
- Sances G, Martignoni E, Fioroni L, et al. Naproxen sodium in menstrual migraine prophylaxis: a double blind placebo controlled study. *Headache* 1990;30(11):705-9.
- Szekely B, Merryman S, Croft H, et al. Prophylactic effects of naproxen sodium on perimenstrual headache: a double blind placebo controlled study. *Cephalalgia* 1989;9 (Suppl 10):452-3.
- Waili NS. Treatment of menstrual migraine with prostaglandin synthesis inhibitor mefenamic acid: double-blind study with placebo. *J Med Res* 2000;5(4):176-82.
- Dennerstein L, Morse C, Burrows G, et al. Menstrual Migraine: a double blind trial of percutaneous estradiol. *Gynecol Endocrinol* 1988;2(2):113-20.
- Silberstein SD, Merriam JR. Sex Hormones and Headache. Em: *Blue Books of Practical Neurology*. Goadsby PJ, Sielberstein SD. Filadélfia. *Headache* 1997;17:131-41.
- Fettes I. A enxaqueca menstrual: métodos de prevenção e controlo. *Posgraduate Medicine – edição Portuguesa* 1998;9(3):29.
- Boyle CA Management of menstrual migraine. *Neurology* 1999;53(4 Suppl 1):S14-8.
- Granella F, Sances G, Messa G, de Marinis M, Manzoni GC. Treatment of menstrual migraine. *Cephalalgia* 1997;17(Suppl 20):35-8.
- Alajbegovic A, et al. Treatment of headache with botulinum toxin administration. *Semin Ophthalmol* 2003;18(4):200-4.
- Guyuron B, et al. Comprehensive surgical treatment of migraine headaches. *Plast Reconstr Surg* 2005;115(1):1-9.

Cefaleias tipo tensão

# Fisiopatogenia

José M. Pereira Monteiro

A cefaleia tipo tensão é a forma mais comum de cefaleia primária, tendo sido designada através dos tempos com diferentes nomes tais como cefaleia comum, essencial, idiopática, de ansiedade, de stress, psicogénica, psicomogénica, depressiva, de conversão, somatoforme, de tensão, de contracção muscular e finalmente cefaleia de tipo tensão (*Headache Classification Committee of the International Headache Society* 1988, Schulman 2001). Em 1988, a *International Headache Society* dividiu a cefaleia tipo tensão em 2 formas, a episódica e a crónica, baseada na frequência das crises dolorosas (*Headache Classification Committee of the International Headache Society* 1988).

A cefaleia tipo tensão, apesar da sua elevada prevalência, é uma entidade clínica ainda pouco identificada e pouco valorizada quer pelos clínicos quer pelos investigadores. Como exemplo destas afirmações salienta-se a própria designação, que diz ser tipo tensão mas ninguém sabe dizer o que é a referida tensão. Será tensão física (contracção muscular sustentada?) ou tensão psíquica (ansiedade prolongada?), e qual ou quais as suas causas (exógena, endógena ou ambas?). A mesma dificuldade encontrada na denominação desta entidade também se traduziu no estabelecimento dos seus critérios de diagnóstico, na Classificação Internacional de Cefaleias da IHS em 1988, e que se manteve na ICHD II de 2004 dado ser composta, sobretudo, por critérios de negação da entidade clínica mais próxima, que é a enxaqueca com sem aura. Estes factos acrescidos da frequente associação com a enxaqueca, e até a convicção de alguns investigadores de que se trata apenas de uma diferente expressão de uma única entidade, isto é, um contínuo clínico (enxaqueca-cefaleia de tipo tensão), associados a uma falsa noção de relativa benignidade, têm contribuído para uma escassa investigação desta patologia, daí que a sua etiologia permaneça desconhecida.

## Patogenia

Inicialmente atribuída a uma contracção muscular, e até designada por cefaleia de contracção muscular na classificação da NIH de 1962, que se considera hoje como não tendo um papel importante na sua génese, porque nunca foi encontrada maior tensão ou contracção muscular, quer em repouso quer durante a dor nas cefaleias de tensão, do que nas enxaquecas (Kaniecki, 2002). Contudo, os músculos pericranianos estão mais duros e dolorosos nas cefaleias de tipo tensão do que nos controlos (Langemark e Olesen, 1987; Sakai, et al., 1995). Estas alterações podem representar patologia local, mas dado que o inibidor da síntese do óxido nítrico (L-NMMA) reduz significativamente a intensidade da dor cefálica e a dureza muscular na cefaleia de tensão crónica isto sugere a existência de mecanismos centrais, possivelmente de hipersensibilização, neste tipo de cefaleia uma vez que estes aspectos são inibidos pela L-NMMA (Ashina, et al., 1999, 1999; Goadsby, 2002). Ashina, et al., sugeriram que o aumento da dureza muscular nos doentes com cefaleias tipo tensão pode reflectir sensibilização dos neurónios de segunda ordem, devido a prolongado estímulo nociceptivo a partir dos tecidos miofasciais periféricos (Ashima, et al., 1999).

Também concordante com a origem central da cefaleia tipo tensão crónica são os estudos sobre um reflexo inibitório dos músculos de oclusão da mandíbula, chamado ES1 (*Exteroceptive supression* ou *silent period*) (Schonen e Wang, 1997). Outro reflexo exteroceptivo foi detectado no músculo temporal, designado ES2, e que aparece encurtado ou abolido nos doentes com cefaleias crónicas tipo tensão, mas os estudos efectuados com métodos de dupla ocultação não terão mostrado qualquer diferença (Tataroglu, et al., 2002). A duração do ES2 reflecte a excitabilidade ou a inibição dos interneurónios bulbares que recebem impulsos das estruturas límbicas e que estão incluídos na substância cinzenta periaquedutal do tronco cerebral. No entanto, foram publicados resultados contraditórios sobre as alterações da duração do ES2 nos doentes com cefaleias tipo tensão por Tataroglu, et al., 2002, os quais verificaram que a duração do ES2 era menor em doentes com cefaleias crónicas tipo tensão, com enxaqueca (durante a crise) e com disfunção da articulação tempororo-



mandibular quando comparado com os controlos. Contudo, não havia diferença significativa na duração do ES2 obtido em doentes com cefaleias crônicas tipo tensão ou enxaqueca episódica, quando investigados durante a fase dolorosa. Em doentes com dor miofascial, devido a uma disfunção temporo-mandibular, a latência inicial aparece significativamente aumentada quando comparada com os controlos.

A ocorrência de resultados contraditórios das alterações da duração do reflexo ES2 em doentes com cefaleias pode resultar do facto do ES2 ser influenciado por muitos factores eventualmente associados, tais como psicopatologia, despertar, e algumas drogas (Tataroglu, et al., 2002).

O estímulo nociceptivo miofascial pode ser mais importante na cefaleia tipo tensão episódica, enquanto que a sensibilização central gerada por impulsos nociceptivos periféricos prolongados parece ser crucial na patofisiologia da cefaleia de tensão crónica (Vandenheede e Schoenen, 2002).

No entanto, é provável que a etiologia da cefaleia tipo tensão seja ainda mais complexa envolvendo não só factores periféricos nociceptivos como também factores centrais, tais como a sensibilização e a emocional (psicogénica), mas também factores predisponentes de origem genética, já que os familiares do 1.º grau dos doentes com cefaleias crónicas de tipo tensão têm um significativo aumento (3,1x) do risco de desenvolver cefaleias crónicas de tipo tensão (Russell, 2001).

## Bibliografia

- Ashina M, Lassen LH, Bendtsen L, Jensen R, Olesen J. Effect of inhibition of nitric oxide synthase on chronic tension-type headache: a randomized crossover trial. *Lancet* 1999;353:287-9.
- Ashina M, Bendtsen L, Jensen R, Lassen LH, Sakai F, Olesen J. Possible mechanisms of action of nitric oxide synthase inhibitors in chronic tension-type headache. *Brain* 1999;122:1629-35.
- Ashina M, Bendtsen L, Jensen R, Schifter S, Jansen-Olesen I, Olesen J. Plasma levels of calcitonin gene-related peptide in chronic tension-type headache. *Neurology* 2000;55:1335-40.
- Boes CJ. Tension-type headache. *MedLink Neurology*. MedLink Corporation. San Diego, CA. Jan/March 2005.
- Breslau N, Schultz LR, Stewart WF, Lipton RB, Lucia VC, Welch KM. Headache and major depression: is the association specific to migraine? *Neurology* 2000;54:308-13.
- Goadsby PJ. Chronic tension-type headache. *Clinical Evidence* 2001;6:965-71.
- Goadsby PJ. New developments in understanding the pathophysiology of headache. In: Giamberardino MA, editor. *Pain 2002: an updated review*. Seattle: IASP Press; 2002. p. 69-77.
- Headache Classification Committee of the International Headache Society. Classification and diagnostic criteria for headache disorders, cranial neuralgias and facial pain. *Cephalalgia* 1988;8 (Suppl 7):1-96.
- Kaniecki RG. Migraine and tension-type headache: an assessment of challenges in diagnosis. *Neurology* 2002;58(Suppl 6):S15-S20.
- Langemark M, Olesen J. Pericranial tenderness in tension headache: a blind, controlled study. *Cephalalgia* 1987;7:249-55.
- Langemark M, Olesen J, Poulsen DL, Bech P. Clinical characterization of patients with chronic tension-type headache. *Headache* 1988;28:590-6.
- Lipton RB, Cady RK, Stewart WF, Wilks K, Hall C. Diagnostic lessons from the Spectrum Study. *Neurology* 2002;58(Suppl 6):S27-S31.
- Rasmussen BK. Epidemiology of headache. *Cephalalgia* 21:774-7.
- Rasmussen BK, Jensen R, Schroll M, Olesen J. Epidemiology of headache in a general population – a prevalence study. *J Clin Epidemiol* 1991;44:1147-57.
- Russell MB. Genetics of migraine without aura, migraine with aura, migrainous disorder, head trauma migraine without aura and tension-type headache. *Cephalalgia* 2001;21:778-80.
- Sakai F, Ebihara S, Akiyama M, Horikawa M. Pericranial muscle hardness in tension-type headache. A non-invasive measurement method and its clinical application. *Brain* 1995;118(Pt 2):523-31.
- Schoenen J, Wang W. Tension-type headache. In: Goadsby PJ, Silberstein SD, editors. *Headache (Blue books of practical neurology 17)*. Boston: Butterworth Heinemann; 1997. p. 177-200.
- Schulman EA. Overview of tension-type headache. *Curr Pain Headache Rep* 2001;5:454-62.
- Schwartz BS, Stewart WF, Simon D, Lipton RB. Epidemiology of tension-type headache. *JAMA* 1998;279:381-3.
- Silberstein SD, Lipton RB, Goadsby PJ. Tension-type headache: diagnosis and treatment. Em: Silberstein SD, Lipton RB, Goadsby PJ, editors. *Headache in clinical practice*, 2.ª ed. Londres: Martin Dunitz; 2002. p. 113-28.
- Silberstein SD, Lipton RB, Goadsby PJ. Chronic daily headache: diagnosis and treatment. Em: Silberstein SD, Lipton RB, Goadsby PJ. *Headache in clinical practice*, 2.ª ed. Londres: Martin Dunitz, 2002. p. 129-46.
- Silberstein SD, Lipton RB, Sliwinski M. Classification of daily and near-daily headaches: field trial of revised IHS criteria. *Neurology* 1996;47(4):871-5.
- Silberstein SD, Lipton RB, Solomon S, Mathew NT. Classification of daily and near-daily headaches: proposed revisions to the International Headache Society criteria. *Headache* 1994;34:1-7.
- Tataroglu C, Kanik A, Sahin G, Ozge A, Yalcinkaya D, Idiman F. Exteroceptive suppression patterns of masseter and temporalis muscles in central and peripheral headache disorders. *Cephalalgia* 2002;22:444-52.
- Vandenheede M, Schoenen J. Central mechanisms in tension-type headaches. *Curr Pain Headache Rep* 2002;6:392-400.

## Cefaleias tipo tensão

**Diagnóstico**

Gabriela Fernandes Machado

As cefaleias de tipo tensão são episódios recorrentes de cefaleia que podem durar de 30 minutos a semanas<sup>1</sup>, dependendo de serem do subtipo frequente, pouco frequente ou crónico.

A dor tem tipicamente um carácter de tipo pressão ou aperto, uma intensidade ligeira a moderada, uma localização bilateral e não se agrava com a actividade física de rotina. Os doentes podem descrever a dor como sendo semelhante à que ocorre com o uso de um capacete pesado ou com o uso de uma fita apertada em volta da cabeça. Não existe habitualmente náusea, mas podem estar presentes foto ou fonofobia. A Classificação Internacional de Cefaleias codifica e classifica as cefaleias de tipo tensão segundo um sistema hierárquico de três dígitos<sup>2</sup> (Tabela 1).

**Nível do 2.º dígito**

A nível do 2.º dígito desta classificação, a cefaleia de tipo tensão é subdividida nas formas episódica pouco frequente, episódica frequente, crónica e provável (Tabela 1).

Geralmente as cefaleias de tensão não são incapacitantes e não são motivo de consulta médica<sup>3</sup>, à excepção das suas variantes frequente ou crónica.

Há por vezes uma hipersensibilidade considerável dos músculos do crânio, mandíbula e pescoço<sup>3</sup> o que tem tradução em termos classificativos e de codificação a nível do 3.º dígito, nas cefaleias de tensão episódicas pouco frequentes, episódicas frequentes e crónicas (Tabela 1). Assim, estas podem ser subdivididas nas subformas *com* e *sem* hipersensibilidade pericraniana. A cefaleia de tensão é agravada pelo «stress» da vida diária e pode piorar ao longo do dia. É a este tipo de cefaleia, na sua variante episódica, que a maioria das pessoas se refere quando fala em «apenas uma dor de cabeça» e geralmente melhora com a ingestão de um analgésico comum ou com a prática de exercícios de relaxamento.

Os critérios propostos pela Sociedade Internacional de Cefaleias<sup>2</sup>, em 2004, para o diagnóstico das diversas formas de apresentação clínica da cefaleia de tipo tensão, são os constantes dos tabelas 2 a 13.

**Tabela 1. Cefaleia de tipo tensão**

- Cefaleia de tipo tensão episódica pouco frequente
  - Associada a hipersensibilidade pericraniana
  - Não associada a hipersensibilidade pericraniana
- Cefaleia de tipo tensão episódica frequente
  - Associada a hipersensibilidade pericraniana
  - Não associada a hipersensibilidade pericraniana
- Cefaleia de tipo tensão crónica
  - Associada a hipersensibilidade pericraniana
  - Não associada a hipersensibilidade pericraniana
- Provável cefaleia de tipo tensão
  - Episódica pouco frequente
  - Episódica frequente
  - Crónica

**Tabela 2. Cefaleia de tipo tensão episódica pouco frequente**

- A. Pelo menos 10 episódios que ocorrem em média < 1 dia por mês (< 12 dias/ ano) e cumprem os critérios de B a D
- B. A cefaleia dura entre trinta minutos e sete dias
- C. A cefaleia tem pelo menos duas das seguintes características:
  - Localização bilateral
  - Carácter em pressão ou aperto (não pulsátil)
  - Intensidade ligeira a moderada
  - Não é agravada pela actividade física de rotina como caminhar e subir escadas
- D. Acompanha-se dos seguintes aspectos:
  - Ausência de náuseas e/ou vómitos (pode haver anorexia)
  - Nenhum, ou apenas um dos seguintes sintomas estão presentes: fotofobia ou fonofobia
- E. Não atribuída a outra alteração\*

\*A história e os exames físico e neurológico não sugerem nenhuma perturbação dentre as listadas nos grupos 5 a 12 (cefaleias secundárias), ou a história e/ou os exames físico e/ou neurológico sugerem tal perturbação, mas esta é excluída através de investigação apropriada, ou tal perturbação está presente, mas as crises não ocorrem pela primeira vez em estreita relação temporal com a alteração<sup>2</sup>.

**Tabela 3. Cefaleia de tipo de tensão episódica pouco frequente associada a hipersensibilidade pericraniana**

- A. Episódios cumprindo os critérios de A e E para tabela 2, cefaleia de tipo tensão episódica pouco frequente
- B. Hipersensibilidade pericraniana aumentada durante a palpação manual

**Tabela 4.** Cefaleia de tipo de tensão episódica pouco frequente associada a hipersensibilidade pericraniana

- A. Episódios cumprindo os critérios de A a E para tabela 2, cefaleia de tipo tensão episódica pouco frequente
- B. Sem aumento da hipersensibilidade pericraniana durante a palpação manual

**Comentário**

O aumento da dor pericraniana detectado pela palpação manual é o sinal mais significativo do exame objectivo, nos doentes com cefaleia de tipo tensão<sup>2</sup>.

**Tabela 5.** Cefaleia de tipo tensão episódica frequente

- A. Pelo menos 10 episódios que ocorrem em  $\geq 1$  dia e  $< 15$  dias por mês, durante pelo menos 3 meses ( $\geq 12$  dias e  $< 180$  dias por ano) que cumprem os critérios de B a D
- B. A cefaleia dura entre 30 minutos e sete dias
- C. A cefaleia tem pelo menos duas das seguintes características:
- Localização bilateral
  - Carácter em pressão ou aperto, não pulsátil
  - Intensidade ligeira ou moderada
  - Não é agravada por actividades físicas de rotina como caminhar ou subir escadas
- D. Acompanha-se de ambos os seguintes aspectos:
- Ausência de náuseas e vómitos (pode haver anorexia)
  - Nenhum ou apenas um dos seguintes sintomas estão presentes: fotofobia, fonofobia
- E. Não atribuída a outra alteração\*

\*A história e os exames físico e neurológico não sugerem nenhuma perturbação dentre as listadas nos grupos 5 a 12 (cefaleias secundárias), ou a história e/ou os exames físico e/ou neurológico sugerem tal perturbação, mas esta é excluída através de investigação apropriada, ou tal perturbação está presente, mas as crises não ocorrem pela primeira vez em estreita relação temporal com a alteração<sup>2</sup>.

**Comentário**

A cefaleia de tipo tensão frequente, coexiste muitas vezes, num mesmo doente, com a enxaqueca sem aura. Deve-se aconselhar os doentes a fazer um calendário de registo das cefaleias, uma vez que não são iguais os tratamentos da enxaqueca e da cefaleia de tensão.

**Tabela 6.** Cefaleia de tipo de tensão episódica frequente associada a hipersensibilidade pericraniana

- A. Episódios cumprindo os critérios de A a E para tabela 5, cefaleia de tipo tensão episódica frequente
- B. Hipersensibilidade pericraniana aumentada durante a palpação manual

**Tabela 7.** Cefaleia de tipo de tensão episódica frequente não associada a hipersensibilidade pericraniana

- A. Episódios cumprindo os critérios de A a E para tabela 5. Cefaleia de tipo tensão episódica frequente
- B. Sem aumento da hipersensibilidade pericraniana durante a palpação manual

**Tabela 8.** Cefaleia de tipo tensão crónica

- A. A cefaleia ocorre  $\geq 15$  dias por mês, numa média  $> 3$  meses ( $\geq 180$  dias por ano) e cumpre os critérios de B a D
- B. A cefaleia dura horas ou pode ser contínua
- C. A cefaleia tem pelo menos duas das seguintes características:
- Localização bilateral
  - Carácter pressão ou aperto (não pulsátil)
  - Intensidade ligeira ou moderada
  - Não é agravada por actividades físicas de rotina como caminhar ou subir escadas
- D. Acompanha-se dos seguintes aspectos:
- Apresenta só um dos seguintes sintomas: fotofobia, fonofobia ou náuseas ligeiras
  - Ausência de vómitos e de náuseas moderadas ou severas
- E. Não atribuída a outra alteração\*

\*A história e os exames físico e neurológico não sugerem nenhuma perturbação dentre as listadas nos grupos 5 a 12 (cefaleias secundárias), ou a história e/ou os exames físico e/ou neurológico sugerem tal perturbação, mas esta é excluída através de investigação apropriada, ou tal perturbação está presente, mas as crises não ocorrem pela primeira vez em estreita relação temporal com a alteração<sup>2</sup>.

**Comentário**

Diagnóstico diferencial com cefaleia persistente diária desde o início, cefaleia por abuso medicamentoso e enxaqueca crónica: Evolui ao longo do tempo a partir da cefaleia de tipo tensão episódica; quando estes critérios, de A a E são cumpridos por uma cefaleia que, inequivocamente, é diária e não desaparece dentro de três dias após o início, deve fazer-se o diagnóstico de cefaleia persistente diária desde o início, e como tal deve ser codificada.

Quando existe abuso de medicação, é duvidoso que o critério E seja cumprido até que decorram 2 meses após suspensão da medicação, sem que ocorra melhoria do tabela clínico. Caso isto não aconteça, podemos estar na presença de uma provável cefaleia por abuso de medicação.

É teoricamente possível que um doente possa ter uma cefaleia cumprindo não só os critérios de cefaleia de tipo tensão crónica, mas também, de enxaqueca crónica. Isto só é possível, em casos raros, quando apenas duas das características da dor estão presentes e as cefaleias estão associadas a náuseas ligeiras. Nestes casos é possível que outros sintomas ou sinais não explicitados nestes critérios possam orientar o diagnóstico, num ou noutro sentido.

**Tabela 9.** Cefaleia de tipo de tensão crónica associada a hipersensibilidade pericraniana

- A. A cefaleia cumpre os critérios de A a E relativamente a tabela 8, cefaleia de tipo tensão crónica
- B. Hipersensibilidade pericraniana aumentada durante a palpação manual

**Tabela 10.** Cefaleia de tipo de tensão crónica não associada a hipersensibilidade pericraniana

- A. A cefaleia cumpre os critérios de A a E relativamente a tabela 8, cefaleia de tipo tensão crónica
- B. Sem aumento da hipersensibilidade pericraniana durante a palpação manual

**Tabela 11.** *Provável cefaleia de tipo tensão episódica pouco frequente*

- A. Episódios cumprindo todos os critérios, excepto um, de A a D relativamente a tabela 2, cefaleia de tipo tensão episódica pouco frequente
- B. Os episódios não cumprem os critérios relativamente a 1.1 enxaqueca sem aura
- C. Não atribuída a outra alteração

**Tabela 12.** *Provável cefaleia de tipo tensão episódica frequente*

- A. Episódios cumprindo todos os critérios, excepto um, de A a D relativamente a tabela 5, cefaleia de tipo tensão episódica frequente
- B. Os episódios não cumprem os critérios relativamente a 1.1 enxaqueca sem aura
- C. Não atribuída a outra alteração

**Tabela 13.** *Provável cefaleia tipo tensão crónica*

- A. A cefaleia ocorre em  $\geq 15$  dias por mês numa média  $> 3$  meses ( $\geq 180$  dias por Ano) e cumpre os critérios de B a D
- B. A cefaleia dura horas ou pode ser contínua
- C. A cefaleia tem pelo menos das seguintes características
  - Localização bilateral
  - Carácter em pressão ou aperto (não pulsátil)
  - Intensidade ligeira ou moderada
  - Não é agravada por actividades físicas de rotina como caminhar ou subir Escadas
- D. Ambos os seguintes:
  - Apresenta só um dos seguintes sintomas: fotofobia, fonofobia ou náuseas ligeiras
  - Ausência de vómitos e de náuseas moderadas ou severas
- E. Não atribuída a outra alteração, mas há ou houve nos últimos dois meses o uso excessivo de medicação cumprindo o critério B relativamente a qualquer das subformas de 8.2 Cefaleia por abuso de medicação

## Bibliografia

1. Wang W, Schoenen J. Tension-Type Headache. Em: Goadsby PJ, Sielberstein SD, editores. Filadélfia: Blue Books of Practical Neurology. Headache 1997;17:177-200.
2. The International Classification of Headache Disorders. Cephalalgia 2004;24 (Suppl 1):37-43.
3. Young WB, Silberstein SD. Tension-type headache. In: Sumner AJ, editor. Migraine and other Headaches. 1.ª ed. Nova Iorque: AAN Press; 2004. p.123-8.  
 Autora: Maria Gabriela Fernandes Machado/Medicina Geral e Familiar/Centro de Saúde de Corroios

**Cefaleias tipo tensão**

# Tratamento

Paula Esperança

O tratamento da cefaleia tipo tensão, tal como em todos os tipos de cefaleias, compreende dois tipos de medidas: Medidas gerais e medidas específicas que por sua vez se subdividem em não farmacológicas e farmacológicas.

## Medidas gerais

- Esclarecer o doente sobre a benignidade da sua doença.
- Identificar factores desencadeantes e agravantes e ajudar a eliminá-los, como por exemplo, esforços e ansiedade prolongados e perturbações do ritmo de sono<sup>1</sup>.
- Discutir as opções terapêuticas, prevenindo a automedicação e o abuso medicamentoso.

## Medidas específicas

### Não farmacológicas

As principais medidas específicas não farmacológicas utilizadas no tratamento das cefaleias são descritas a seguir:

- A acupunctura parece aumentar o limiar da dor, mas o seu efeito é de curta duração. No conjunto a evidência existente suporta o valor da acupunctura no tratamento das cefaleias idiopáticas mas a qualidade e quantidade desta evidência não são completamente convincentes<sup>2,3</sup> (B).
- As técnicas de relaxamento e o *biofeedback* conseguem uma melhoria em cerca de 50% dos casos, sobretudo quando associadas, e a eficácia mantém-se durante meses<sup>3</sup> (B). A combinação destas técnicas com tratamento com antidepressivos parece ser mais eficaz que cada um dos tratamentos separadamente<sup>3</sup>.
- A terapêutica ergonómica deve ser incentivada sempre que possível, visto ser de fácil execução. Consiste na correcção de posturas no local de trabalho, utilização de mesas, secretárias e assentos adequados<sup>4,5</sup> (C).
- A fisioterapia<sup>4-6</sup> está indicada sempre que coexistam perturbações osteo-articulares ou músculo-esqueléticas como factores

desencadeantes ou agravantes da cefaleia (C).

- O tratamento ortodôntico<sup>7</sup> na disfunção oro mandibular deve ser considerado sempre que se justifique (C).
- As técnicas cognitivo-comportamentais<sup>8-11</sup> (com ou sem relaxamento) são indicadas quando coexiste depressão, ansiedade ou nas situações em que o stress e os problemas psicológicos (profissionais, familiares e/ou sociais) sejam os principais desencadeantes das cefaleias. Estas técnicas nem sempre são acessíveis, quer do ponto de vista prático quer do económico, são demoradas e não resultam em todas as pessoas. A resposta é menor nos doentes que abusam de analgésicos. Nos casos em que a terapêutica é eficaz, parece que os resultados se mantêm por anos<sup>10,11</sup> (C).

## Farmacológicas

Para este tipo de cefaleias propõe-se um tratamento sintomático e/ou preventivo (Tabela 1).

### Tratamento sintomático

Os analgésicos simples e os anti-inflamatórios não esteróides (AINE) estão indicados nas cefaleias tipo tensão (episódios agudos e agudizações da cefaleia tipo tensão crónica), sendo de desaconselhar o seu uso regular e crónico (> 2 vezes/semana) e as associações farmacológicas<sup>12-14</sup> (A). É de referir que as cefaleias por abuso de analgésicos são actualmente definidas pelo número de dias por mês (> 15) em que há consumo de analgésicos<sup>14</sup>.

Sempre que o número de episódios agudos ultrapasse 15 dias por mês deve ponderar-se um tratamento preventivo, sob pena de se verificar um abuso de analgésicos<sup>14-18</sup>.

Os relaxantes musculares podem ser utilizados, mas em tratamentos curtos. A tizanidina foi estudada na cefaleia de tensão crónica, com alguma eficácia<sup>19,20</sup> (A). Outro miorrelaxante que tem sido utilizado é a ciclobenzaprina, na dose de 20 a 40 mg/dia<sup>21</sup> (C).

### Tratamento preventivo

Na cefaleia de tensão a terapêutica farmacológica consiste sobretudo nos antidepressivos



<b>Tabela 1. Tratamento farmacológico da cefaleia tipo tensão</b>	
	<b>Categoria de evidência</b>
– Sintomático	
• Analgésicos	A
• Anti-inflamatórios não esteróides	A
• Miorrelaxantes	
▪ Ciclobenzaprina 20 a 40 mg/dia	C
▪ Tizanidina 6 a 18 mg/dia	A
– Preventivo	
• Antidepressivos de 1. <sup>a</sup> e 2. <sup>a</sup> geração:	A
▪ Amitriptilina 10 a 150 mg/dia	
▪ Nortriptilina 50 a 150 mg/dia	
▪ Imipramina 25 a 150 mg/dia	
▪ Clorimipramina 25 a 150 mg/dia	
▪ Doxepina 25 a 150 mg/dia	
▪ Maprotilina 75 a 200 mg/dia	
▪ Trazodona 100 a 300 mg/dia	
▪ Mianserina 15 a 30 mg/dia	
▪ Dotiepinga 75 a 150 mg/dia	
• Outros antidepressivos:	A
▪ Paroxetina 10 a 40 mg/dia	
▪ Sertralina 50 a 100 mg/dia	
▪ Fluoxetina 20 a 60 mg/dia	
▪ Venlafaxina 75 a 150 mg/dia	
• 5-Hidroxitriptofano 300 mg/dia	B
• Toxina botulínica	A/C

clássicos ou de primeira geração: amitriptilina, nortriptilina, imipramina, clomipramina, doxepina, dotiepinga, maprotilina, mianserina e trazodona<sup>21-27</sup>. A amitriptilina na dose diária de 10 a 100 mg tem sido o fármaco mais estudado e com melhores resultados<sup>23-27</sup> (A).

Em relação a antidepressivos mais recentes, para os inibidores selectivos da recaptção da serotonina (fluoxetina, paroxetina, sertralina e fluvoxamina), da serotonina e da noradrenalina (venlafaxina) e para os inibidores reversíveis da monoaminoxidase-A (moclobemide) os estudos são escassos, mas há, no entanto, alguma evidência de que são eficazes<sup>28-37</sup> (A). Os antidepressivos tricíclicos têm uma acção analgésica independente da antidepressiva e como tal podem ser utilizados em doses infraterapêuticas das usadas para a depressão<sup>21,22,36</sup>. A inexistência de efeitos colaterais anticolinérgicos significativos nos novos antidepressivos é um dos factores a ter em consideração na escolha da terapêutica.

O 5-hidroxitriptofano foi utilizado num ensaio em doentes com cefaleia de tensão crónica, tendo-se constatado ser moderadamente eficaz<sup>38</sup> (B).

Nos últimos anos tem sido utilizada a toxina botulínica em várias situações, entre elas no tratamento de vários tipos de cefaleias. Os ensaios realizados na cefaleia de tensão crónica mostram que a toxina botulínica é mais eficaz do que a injeção de metilprednisolona nos pontos dolorosos (A) e também quando usada isoladamente, desde que injectada nos pontos dolorosos e não em pontos standard<sup>39</sup> (C).

## Bibliografia

- Pereira Monteiro JM. Cefaleias: estudo epidemiológico e clínico de uma população urbana. Tese de Doutoramento. ICBAS. Univ. do Porto. 1995.
- Melchart D, Linde K, Fischer P, et al. Acupuncture for idiopathic headache (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 4, 2003. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.
- Vernon H, McDermaid CS, Hagino C. Systematic review of randomized clinical trials of complementary/alternative therapies in the treatment of tension-type and cervicogenic headache. *Complementary therapies in Medicine* 1999;7(3):142-55.
- Carlsson J, Aisen M. Physiotherapy. Em: Olesen J, Tfelt-Hansen P, Welch KMA (eds.) *The Headaches*. Raven Press; 1993. p. 521-5.
- Hammil JM, Cook TM, Rosecrance JC. Effectiveness of physical therapy regimen in the treatment of tension type headache. *Headache* 1996;36:149-53.
- Arena JG, Bruno GM, Hannah SL, Meador KJ. A comparison of frontal electromyographic biofeedback training, trapezius EMG biofeedback training, and progressive muscle relaxation therapy in the treatment of tension headache. *Headache*, 1995;35:411-9.
- Graff-Radford SB, Forsell H. Oromandibular treatment. Em: Olesen J, Tfelt-Hansen P, Welch KMA (eds.). *The Headaches*. Raven Press; 1993. p. 527-30.
- Holroyd KA. Psychological and behavioral techniques. Em: Olesen J, Tfelt-Hansen P, Welch KMA (eds.). *The Headaches*. Raven Press; 1993. p. 515-20.
- Melis PM, Rooimans W, Pierings EL, et al. Treatment of chronic tension-type headache with hypnotherapy: a single blind time controlled study. *Headache* 1991;31:686-9.
- Holroyd KA, O'Donnell FJ, Stensland M, Lipchik GL, Cordingley GE, Carlson BW. Management of chronic tension-type headache with tricyclic antidepressant medication, stress management therapy and their combination. A randomized controlled trial. *JAMA* 2001;285:2208-15.
- Bogaards MC, ter Kuile MM. Treatment of recurrent tension headache: a meta-analytic review. *Clin J Pain* 1994;10:174-90.
- Machado MG, Colaço MJ. Cefaleias de interesse para o Clínico Geral. *Revista Portuguesa de Clínica Geral* 1989;6(2):45-50.
- Mathew NT. Acute pharmacotherapy. Em: Olesen J, Tfelt-Hansen P, Welch KMA (eds.). *The Headaches*. Raven Press; 1993. p. 531-6.
- Silberstein SD, Lipton RB. Chronic daily headache, including transformed migraine, chronic tension-type headache and medication overuse. Em: Silberstein S, Lipton RB, Donald J, Dalessio (eds). *Wolff's Headache and other head pain*. 7.<sup>a</sup> ed. Oxford University Press; 2001. p. 247-82.
- Dahlöf CGH, Jacobs LD. Ketoprofen, paracetamol and placebo in the treatment of episodic tension headache. *Cephalalgia* 1996; 16:117-23.
- Harden RN, Rogers D, Fink K, Gracely RH. Controlled trial of ketorolac in tension type headache. *Neurology* 1998;50:507-9.
- Steiner TJ, Lange R. Ketoprofen (25 mg) in the symptomatic treatment of episodic tension type headache: double blind placebo controlled comparison with acetaminophen (1000 mg). *Cephalalgia* 1998;18:38-43.
- Packman B, Packman E, Doyle G, et al. Solubilized ibuprofen: evaluation of onset, relief and safety of a novel formulation in the treatment of episodic tension-type headache. *Headache* 2000; 40:561-7.
- Fogelholm R, Murros K. Tizanidine in chronic tension type headache: a placebo controlled double blind crossover study. *Headache* 1992; 32:509-13.
- Murros K, Kataja M, Hedman C, et al. Modified-release formulation of tizanidine in chronic tension-type headache. *Headache* 2000; 40:633-7.
- Mathew NT, Bendtsen L. Prophylactic pharmacotherapy. Em: Olesen J, Tfelt-Hansen P, Welch KMA (eds). *The Headaches*. 2.<sup>a</sup> ed. Lippincott Williams & Wilkins; 2000. p. 667-73.
- Lance JW, Curran D A. Treatment of chronic tension headache. *Lancet* 1964;1:1236-9.
- Diamond S, Baltes BJ. Chronic tension headache treated with amitriptyline—a double blind study. *Headache* 1971;11:110-6.
- Bendtsen L, Jensen R, Olesen J. A non-selective (amitriptyline), but not a selective (citalopram), serotonin reuptake inhibitor is effective



- in the prophylactic treatment of chronic tension type headache. *J Neurol Neurosurg and Psychiatry* 1996;61:285-90.
25. Cerbo R, Barbanti P, Fabbrini G, Pascali MP, Catarci T. Amitriptyline is effective in chronic but not in episodic tension-type headache: pathogenetic implications. *Headache* 1998;38:453-7.
  26. Hershey AD, Powers SW, Benti AL, deGraw TJ. Effectiveness of amitriptyline in the prophylactic management of childhood headaches. *Headache* 2000;40:539-49.
  27. Mitsikostas DD, Gatsonis S, Thomas A, Ilias A. Buspirone versus amitriptyline in the treatment of chronic tension type headache. *Acta Neurol Scand*, 1997 Oct, 96;4:247-51.
  29. Langemark M, Olesen J. Sulpiride and paroxetine in the treatment of chronic tension type headache. An explanatory double-blind trial. *Headache* 1994;34:20-4.
  30. Diamond S. Efficacy and safety profile of venlafaxine in chronic headache. *Headache quarterly, Current treatment and research* 1995;6(3):212-5.
  31. Adelman LC, Adelman JU, von Seggern R, Mannix LK. Venlafaxine extended release (XR) for the prophylaxis of migraine and tension-type headache: a retrospective study in clinical setting. *Headache* 2000;10(7):572-80.
  32. Manna V, Bolino F, Di Cicco L. Chronic tension type headache, mood depression and serotonin: therapeutic effects of fluvoxamine and mianserine. *Headache* 1994;34:44-9.
  33. Foster CA, Bafaloukous J. Paroxetine in the treatment of chronic daily headache. *Headache* 1994;34:5879.
  34. Meienberg O, Amsler F. Preventive treatment of migraine and chronic tension headache with moclobemide (abstract via internet). *Schweiz Rundsch Med Prax* 1997;86(27-28):1107-12.
  35. Singh NN, Misra S. Sertraline in chronic tension-type headache. *J Assoc Physicians India* 2002;50:873-8.
  36. Spiegel K, Kalb R, Pasternak GW. Analgesic activity of tricyclic antidepressants. *Ann Neurol* 1983;13:462-5.
  37. Bendtsen L, Jensen R. Amitriptyline reduces myofascial tenderness in patients with chronic tension-type headache. *Cephalalgia* 2000;20:603-10.
  38. Fontes-Ribeiro CA. L-5-Hydroxytryptophan in the prophylaxis of chronic tension-type headache: a double-blinded, randomized, placebo-controlled study. *Headache* 2000;40:451-6.
  39. Gobel H, Heinze A, Heinze-Kuhn, Jost WH. Evidence-based medicine: botulinum toxin A in migraine and tension-type headache. *J Neurol* 2001;248 (Suppl 1):1/34-1/38.

**Cefaleias trigémino-autonómicas****Fisiopatogenia**

C.A. Fontes Ribeiro

Segundo *The International Classification of Headache Disorders* (2004), as cefaleias trigémino-autonómicas são a cefaleia em salvas (epi-sódica ou crónica), a hemicrania paroxística (episódica ou crónica) e o SUNCT (*short-lasting unilateral neuralgiform headache attacks with conjunctival injection and tearing* ou cefaleia de curta duração, unilateral, nevrálgiforme com hiperémia conjuntival e lacrimejo). Com características semelhantes podemos ainda incluir a hemicrânia contínua, o SUNA (*short-lasting unilateral neuralgiform headache attacks with cranial autonomic symptoms*) e a coexistência da cefaleia em salvas ou da hemicrania paroxística crónica (HPC) com a nevrálgia do trigémeo (síndrome salva-tique ou HPC-tique). De todas estas cefaleias a que apresenta maior prevalência é a cefaleia em salvas e, por isso, é a que tem mais estudos sobre a sua fisiopatogenia. Devido à baixa prevalência e ausência de modelos experimentais, as outras cefaleias trigémino-autonómicas (TACs) não têm trabalho experimental significativo sobre a sua fisiopatogenia.

A fisiopatogenia da cefaleia em salvas tem balançado entre a sua origem a nível vascular ou a nível neurogénico, de modo semelhante ao que tem acontecido com a enxaqueca. O mais credível é uma hipótese fisiopatogénica global, que inclua as duas vertentes.

Muitas das características da cefaleia em salvas são comuns à enxaqueca, o que significa que alguns dos mecanismos fisiopatológicos desta estarão também presentes na cefaleia em salvas. No entanto, esta cefaleia tem características próprias que devem ter uma explicação fisiopatológica convincente:

- A origem e tipo de dor.
- As características autonómicas que a acompanham.
- O padrão temporal ou variação por salvas das crises dolorosas.
- A prevalência no sexo masculino.

**A origem e tipo da dor**

Refere a *International Classification of Headache Disorders* (2004) que a dor na cefaleia em

salvas é intensa ou muito intensa, unilateral, orbitária, supra-orbitária e/ou temporal, com uma duração de 5 a 180 min (sem tratamento). Estes ataques ou crises de cefaleias têm uma frequência de 1 em cada dois dias até 8 por dia.

A localização da dor parece implicar a primeira divisão do nervo trigémeo (ramo oftálmico). Os estudos clássicos de Ray e Wolff demonstraram que apenas os vasos sanguíneos da base do crânio e as artérias das meninges são sensíveis a estímulos nociceptivos, o que dirige a origem da dor para estes vasos sanguíneos. Tem sido verificado que o ramo oftálmico do trigémeo enerva estes vasos, libertando por via anti-drómica neuropeptídeos, quando estimulado. Estes neuropeptídeos são a substância P, a neurocinina A e, principalmente, o *calcitonin gene-related peptide* (CGRP). De facto, há aumento dos níveis sanguíneos, na veia jugular externa, do CGRP durante a crise da cefaleia em salvas, o que vem corroborar esta hipótese. Também na cefaleia em salvas desencadeada pela nitroglicerina se verificou aumento da libertação deste neuropeptídeo. O CGRP é um poderoso vasodilatador, contribuindo para o aumento da temperatura facial que se verifica nos ataques e para a dor. Verificou-se que a artéria oftálmica está dilatada durante a crise, o que poderá ser devido a estimulação da primeira divisão (oftálmico) do trigémeo. O tratamento com sumatriptano subcutâneo ou com zolmitriptano oral ou oxigénio (com débito suficiente) diminuiu os níveis de CGRP, ao mesmo tempo que diminuiu a severidade do ataque. Os opiáceos não demonstraram eficácia significativa. Nos períodos intercrise os níveis são iguais aos da população controlo. A acção dos triptanos pode ser feita a nível dos receptores 5-HT<sub>1B</sub> da serotonina na parede dos vasos sanguíneos, contraindo-os, e/ou a nível dos receptores 5-HT<sub>1D</sub> das terminações nervosas do trigémeo, diminuindo a libertação dos neuropeptídeos. De facto, por técnicas de histoquímica ou auto-radiografia estes receptores foram evidenciados nestas estruturas e também nos núcleos do tronco cerebral envolvidas na recepção e transmissão da sensibilidade extero e interoceptiva. O zolmitriptano ou o sumatriptano marcados pelo trítio ligaram receptores 5-HT<sub>1B/1D</sub> da serotonina no *nucleus caudalis* trigeminal, no núcleo do feixe solitário e nos cornos dorsais dos segmen-

tos medulares C1 e C2. Não houve marcação de receptores 5-HT<sub>1A</sub> e 5-HT<sub>1F</sub>.

Curiosamente, não se constatou aumento dos níveis de substância P, o que sugere que a circulação cerebral tem na sua parede principalmente terminações nervosas sensoriais que produzem CGRP. Também os níveis de NPY, co-libertado com a noradrenalina e o ATP nas terminações nervosas do simpático, bem como os de beta-endorfinas não sofreram modificação significativa.

É de referir, porém, que estas estruturas também produzem sintetase do óxido nítrico (NOS), “pituitary adenylate cyclase activating peptide” (PACAP), dinorfinas e galanina.

A inflamação neurogénica causada pelos neuropeptídeos libertados pelas terminações do trigémeo, traduzida pelo «calor, rubor, tumor (edema) e dor», poderá ser a origem de uma estimulação nociceptiva veiculada através deste nervo e que converge para o tronco cerebral e primeiras raízes cervicais. Os neuropeptídeos podem ainda estimular mastócitos meníngeos que libertam os seus componentes pré-formados (por exemplo, histamina dos grânulos) ou sintetizados de novo (por exemplo, eicosanóides).

A estimulação do gânglio de Gasser origina aumento do fluxo sanguíneo cortical, principalmente do lado da estimulação.

Para além de libertarem neuropeptídeos por via antidrómica, os neurónios bipolares do trigémeo conduzem a nocicepção até ao *nucleus caudalis* trigeminal e pelas suas extensões até aos segmentos medulares cervicais C1 e C2. Daqui a informação segue para o tálamo (núcleo ventroposterior) e depois para as áreas corticais sensoriais. Neurónios sensoriais somáticos transmitem a informação da face para a mesma via final comum, o que justifica a evidência de uma diminuição ipsilateral do limiar para a dor. Mesmo a nível da córnea também se verifica esta hiperalgesia.

Doentes com cefaleia em salvas referem muitas vezes que a dor pode ser aliviada pela pressão no local onde dói, excepto se é no olho ou atrás dele, havendo em alguns destes casos até agravamento. No entanto, a origem da dor não é ocular, já que doentes com enucleação do olho têm cefaleia em salvas, e doentes com alterações da artéria carótida interna têm dor irradiada para o olho.

Algumas das diferenças entre as cefaleias trigémino-autonómicas podem dever-se também a diferenças no reforço do sistema analgésico endógeno, seja segmentar ou descendente, e nos fenómenos de indução e repressão da dor. De facto, estão descritas modificações dos sistemas glutaminérgico, serotoninérgico e adrenérgico.

### **Características autonómicas que acompanham a cefaleia em salvas**

Refere a *International Classification of Headache Disorders* (2004) que o ataque ou a crise de cefaleias é acompanhado por, pelo menos, uma das características seguintes:

- Hiperémia conjuntival e/ou lacrimejo ipsilateral.
- Congestão nasal e/ou rinorreia ipsilateral.
- Edema palpebral ipsilateral.
- Sudorese frontal e facial ipsilateral.
- Miose e/ou ptose ipsilateral.
- Sensação de inquietude ou agitação.

Com excepção da última condição, todos os outros têm uma origem autonómica, seja por aumento da actividade do parassimpático ou por diminuição da actividade do simpático.

Durante o ataque da cefaleia em salvas ou da hemicrania paroxística crónica há aumento dos níveis do «vasoactive intestinal peptide» (VIP) no sangue da veia jugular externa, concomitante à elevação dos níveis de CGRP (Edvinsson, 2001). Sendo o VIP um co-transmissor da acetilcolina nas terminações colinérgicas do sistema nervoso parassimpático, pelo menos a nível da face e estruturas associadas, este facto significa que há hiperestimulação parassimpática, explicando a congestão nasal, a rinorreia, a hiperémia conjuntival e o lacrimejo. O tratamento com sumatriptano subcutâneo, zolmitriptano ou oxigénio diminuiu os níveis de CGRP e VIP, simultaneamente ao decréscimo da intensidade do ataque de cefaleias. Uma vez que não foram descritos receptores 5-HT<sub>1B/D</sub> para a serotonina nas terminações nervosas do parassimpático, a acção dos triptanos tem de ser localizada a nível do tronco cerebral (ou no arco aferente do reflexo trigeminal-facial).

Mas o que origina esta estimulação parassimpática?

Provavelmente haverá um reflexo do tronco cerebral, sendo o arco aferente representado pelo trigémeo (oftálmico) e o arco eferente pelo parassimpático (VII par craneano ou facial).

Acresce que a existência de uma síndrome de Horner sugere envolvimento do simpático pericarotídeo por vasodilatação, compressão ou edema. Este aspecto é reforçado por trabalhos de Ekbohm e Greitz (Edvinsson, 2001) que por angiografia descreveram um estreitamento do lúmen da artéria carótida interna na sua entrada intracraniana, concomitante à intensidade máxima duma crise de cefaleia em salvas, embora persistindo para além do período cefalálgico. Estes autores interpretaram este resultado como edema ou espasmo da parede vascular.

Também foi descrita para a sudoração e para a variação pupilar uma menor resposta a agentes farmacológicos que aumentam a libertação de noradrenalina, como a tiramina e as anfetaminas, e uma maior resposta a agentes que estimulam a nível pós-ganglionar pós-sináptico os receptores adrenérgicos, como a fenilefrina. Estes factos sugerem que há desinervação simpática e consequente sobressensibilização pós-sináptica.

## Padrão temporal ou variação por salvas das crises dolorosas

Sabendo-se da existência de uma zona no tronco cerebral que se activa no desencadeamento dum ataque de enxaqueca, procurou-se para a cefaleia em salvas uma zona no SNC que também estivesse na origem dum ataque de cefaleias. Esta zona terá de explicar concomitantemente as características temporais e as variações hormonais encontradas neste tipo de cefaleias. Através de estudos de PET durante o ataque de cefaleia em salvas verificou-se activação do córtex cingulado anterior, o que poderá estar relacionado com a resposta afectiva na crise, do córtex frontal e ínsula, e do núcleo ventroposterior talâmico contralaterais, e da substância cinzenta hipotalâmica posterior ipsilateral. Esta última área é importante para os ritmos circadianos e circanuais e para o controlo neurohormonal, que estão alterados na cefaleia em salvas. O núcleo supraquiasmático deverá, assim, estar envolvido, o que explicará as salvas e os horários em que surgem as cefaleias.

Também através de estudos de PET, a activação do ramo oftálmico do trigémeo pela aplicação de capsaicina não activou a referida área hipotalâmica, apesar de haver alteração ipsilateral dos fluxos sanguíneos nas áreas da carótida interna/seio cavernoso, semelhante à observada nos ataques espontâneos da cefaleia em salvas. Deste modo, parece que a origem dos ataques será central e não periférica. A activação trigeminal e parassimpática será um fenómeno secundário à activação central.

Relativamente à hemicrânea paroxística crónica e à hemicrânea contínua é necessário também explicar a elevada eficácia da indometacina nestas indicações clínicas. Não o será através da inibição da ciclo-oxigenase e consequentemente pela inibição da produção de eicosanóides como as prostaglandinas, mas terá de ser através de uma outra via. A indometacina pode reduzir o fluxo sanguíneo intracraniano e modificar a pressão do líquido céfalo-raquidiano. Pode baixar a síntese de leucotrienos, a libertação de enzimas lisossómicas e interferir nos movimentos de leucócitos e na adesão intercelular. Todavia, ainda não existe uma explicação fundamentada, que a haver conduziria ao desenho de terapêuticas alternativas à indometacina.

Durante os ataques de cefaleias na hemicrânea paroxística crónica também se verificou aumento dos níveis sanguíneos de CGRP e VIP, que baixaram pelo tratamento com indometacina, concomitante à resolução clínica.

## Conclusão

Durante os ataques ou crises de cefaleia em salvas há excitação da substância cinzenta do hipotálamo posterior, o que poderá explicar os

ritmos biológicos deste tipo de cefaleias, no que é acompanhada pela estimulação do ramo oftálmico do trigémeo, com libertação antidrómica de neuropeptídeos, nomeadamente de CGRP, e pela estimulação do parassimpático contido no nervo facial, havendo aumento da libertação do seu marcador peptídico (VIP) e da acetilcolina. Os neuropeptídeos originam vasodilatação, edema e dor, transmitida pelo trigémeo até aos núcleos do tronco cerebral e à substância cinzenta cervical C1 e C2, e destes até ao tálamo e córtex parietal. A activação do parassimpático é responsável pela maioria dos sinais autonómicos que acompanham estes tipos de cefaleias; outros sinais serão devidos a uma alteração da actividade do simpático pericarotídeo.

As outras cefaleias trigeminais-autonómicas terão uma fisiopatogenia comum (principalmente o reflexo trigemino-facial), faltando ainda explicações convincentes para a eficácia da indometacina na hemicrânea paroxística e na hemicrânea contínua, para a variação da frequência dos ataques, para a maior prevalência em um dos sexos das diferentes cefaleias trigemino-autonómicas (cefaleia em salvas e SUNCT no homem e hemicrânea paroxística crónica na mulher), para a resposta diferente na cefaleia em salvas e na hemicrania paroxística e SUNCT a triptanos ou ao oxigénio. Uma possibilidade para a explicação de algumas destas diferenças pode residir na intensidade da própria cefaleia e dos mecanismos adaptativos que se estabelecem. A associação da cefaleia em salvas ou da hemicrânea paroxística à nevralgia do trigémeo ainda não tem uma explicação fisiopatogénica plausível.

## Bibliografia

- Edvinsson L. Retrograde tracing of nerve fibers to the rat middle cerebral artery with True Blue: localization with different peptides. *J Cereb Blood Flow Metab* 1989;9:212-8.
- Edvinsson L. Pathophysiology of primary headaches. *Current Science* 2001;5:71-8.
- Fanciullacci M, et al. Increases in plasma calcitonin gene-related peptide from extracerebral circulation during nitroglycerin-induced cluster attack. *Pain* 1995;60:119-23.
- Goadsby PJ. Human *in vivo* evidence for trigeminovascular activation in cluster headache. Neuropeptide changes and effects of acute attacks therapies. *Brain* 1994;117:427-34.
- Goadsby PJ. Neuropeptide changes in a case of chronic paroxysmal hemicrania: evidence for trigemino-parasympathetic activation. *Cephalalgia* 1996;16:448-50.
- Goadsby PJ. Peripheral and central trigeminovascular activation in cats is blocked by the serotonin (HT)-1D receptor agonist 311C90. *Headache* 1994;34:394-9.
- Goadsby PJ. Pathophysiology of cluster headache: a trigeminal autonomic cephalalgia. *Lancet Neurol* 2002;1(4):251-7.
- Jänig W. Relationship between pain and autonomic phenomena in headache and other pain conditions. *Cephalalgia* 2003;23 (Suppl 1):43-8.
- May A, et al. Hypothalamic activation in cluster headache attacks. *Lancet* 1998;351:275-8.
- May A, et al. Experimental cranial pain elicited by capsaicin: a PET study. *Pain* 1998;74:61-6.
- Ray BS. Experimental studies on headaches, pain sensitive structures of the head and their significance in headaches. *Arch Surg* 1940;41:813-56.
- The International Classification of Headache Disorders. 2.<sup>a</sup> ed. *Cephalalgia* 2004;24 (Suppl 1).
- Tran-Dinh YR, et al. Cerebral vasodilation after the thermocoagulation of the trigeminal ganglion in humans. *Neurosurgery* 1992;31:658-62.

*Cefaleias trigémino-autonómicas*

## Clínica e Diagnóstico

*Isabel Luzeiro*

O grupo das cefaleias trigémino-autonómicas (CTA) inclui três subgrupos: cefaleia em salvas, hemicrania paroxística e cefaleia unilateral nevrálgiforme, de curta duração com injeção conjuntival e lacrimejo (SUNCT). As cefaleias trigémino-autonómicas (CTA) têm em comum: crises com duração de segundos a horas, serem estritamente unilaterais, terem localização orbitária, supra-orbitária ou temporal anterior, usualmente de severidade grave ou muito grave, e sintomas e sinais autonómicos acompanhantes (injeção conjuntival, lacrimejo, congestão nasal, rinorreia, sudção e rubor frontal e malar, miose, ptose e edema palpebral) uni e ipsilaterais à dor. Os episódios, na sua maioria, ocorrem em séries de crises, durando semanas, meses ou mesmo anos, separadas (ou não) por períodos de remissão.

### Classificação

A Sociedade Internacional de Cefaleias (IHS 2004)<sup>1</sup> descreve e classifica estas entidades clínicas do seguinte modo (Tabela 1).

### Cefaleia em salvas

Trata-se de uma entidade rara mas bastante grave, com crises estereotipadas, descrita pela primeira vez por Friedman e Mikropoulos<sup>2</sup>. A prevalência varia de 0,09%<sup>2</sup>, atingindo os 0,4%<sup>3</sup>, segundo outros autores. Atinge predominantemente o sexo masculino (4,5-6,7 ♂:♀)<sup>3</sup>. Caracteriza-se por acessos de dor severa, unilateral, de localização orbitária, supra-orbitária, temporal ou envolvendo combinações destes locais, durando de 15 a 180 minutos e ocorrendo desde 1 em cada dois dias até 8 vezes por dia. Estão associados, homolateralmente, um ou mais sinais autonómicos. Os doentes são incapazes de estar calmos; habitualmente têm grande agitação durante a crise (Tabelas 2 e 3).

Os acessos ocorrem, agrupados em salvas, durando de semanas a meses, separados por períodos de remissão que variam de 1 mês a anos na forma episódica (27% dos doentes têm um único período de crise), e com períodos de

remissão inferiores a 1 mês ou sem períodos de remissão na forma crónica (10-15% dos doentes têm sintomas crónicos, sem remissões<sup>3,4</sup>).

A cefaleia em salvas crónica pode ocorrer «de novo» (cefaleia em salvas crónica primária) ou evoluir de uma forma episódica (cefaleia em salvas crónica secundária). Alguns doentes podem evoluir de uma forma crónica para uma forma episódica.

Numa série de 494 doentes, Ekblom, et al. (2002) refere uma percentagem de 10,2% de formas crónicas<sup>5</sup>.

Quanto ao diagnóstico diferencial deve fazer-se com outras cefaleias primárias (hemicrania paroxística e SUNCT), mas também pensar numa cefaleia secundária (que clinicamente podem mimetizar a cefaleia primária): sinusite maxilar, síndrome de Tolosa-Hunt, arterite temporal, síndrome paratrigeminal de Reader, meningioma da asa do esfenóide, traumatismo da face, malformação arteriovenosa occipital, adenoma da hipófise, lesão cervical superior, dissecação ou aneurisma da artéria vertebral.

Têm sido descritos casos de cefaleia em salvas e nevrálgia do trigémeo que ocorrem associadas num mesmo doente<sup>6,7</sup>. Estes casos devem classificar-se com os dois diagnósticos.

### Hemicrânia paroxística (HP)

Cefaleia descrita pela primeira vez por Sjaastad<sup>8</sup>. Surge habitualmente na segunda década<sup>9</sup>. Atinge indiferentemente todas as raças.

Caracteriza-se por acessos de dor, sintomas e sinais associados semelhantes aos da cefaleia em salvas mas com menor duração, maior frequência, atingindo predominantemente o sexo feminino (3♀/1♂) e com uma resposta absoluta à indometacina. As doentes, ao contrário do observado na Cefaleia em salvas, preferem estar quietas, com a cabeça entre as mãos ou no leito. Entre as crises há hipersensibilidade local.

Na hemicrania paroxística episódica (HPE), as crises ocorrem num período variável de 7 dias a um ano, havendo períodos de remissão de um ano ou mais.

Na hemicrania paroxística crónica (HPC), as crises ocorrem durante um período superior a um ano sem haver remissões ou essas remissões têm duração inferior a um ano (Tabelas 4 e 5).

Neurologista e neurofisiologista  
Centro Hospitalar de Coimbra  
Coimbra, Portugal



**Tabela 1. Cefaleia em salvas e outras cefaleias trigémino-autonómicas: classificação**

- Cefaleia em salvas
  - Episódica
  - Crónica
- Hemicrania paroxística
  - Episódica (HPE)
  - Crónica (HPC)
- Cefaleia unilateral nevrálgiforme, de curta duração, com injeção conjuntival e lacrimejo (SUNCT)
- Provável cefaleia trigémino-autonómica
  - Provável cefaleia em salvas
  - Provável hemicrania paroxística
  - Provável SUNCT

**Tabela 2. Critérios de diagnóstico das cefaleia em salvas**

O diagnóstico das cefaleias em salvas implica o preenchimento dos critérios:

1. Ter tido, pelo menos, cinco crises satisfazendo os pontos 2, 3 e 4
2. Dor severa, unilateral, orbitária, supra-orbitária e/ou temporal, durando de 15 a 180 minutos
3. Dor acompanhada por, pelo menos, um dos seguintes sinais ipsilaterais à dor:
  - Injeção conjuntival e/ou lacrimejo
  - Congestão nasal e/ou rinorreia
  - Edema palpebral
  - Sudorese frontal e facial
  - Miose e/ou ptose palpebral
  - Edema palpebral
4. Sensação de inquietude ou agitação
5. Frequência dos ataques: de 1 cada 2 dias até 8 por dia
6. Exclusão de outras hipóteses de diagnóstico pela história clínica, exames objectivo e/ou exames complementares

- Durante parte (mas menos de metade) do período de tempo com cefaleia, as crises podem ser menos severas e/ou de maior ou menor duração.

- Durante parte (mas menos de metade) do período com cefaleia, as crises podem ser menos frequentes.

- A história e o exame físico e neurológico não sugerem outra patologia ou a história e/ou o exame físico e/ou o exame neurológico sugerem outra patologia mas esta é excluída por investigação apropriada, ou outra patologia está presente mas as crises não ocorrem em relação temporal estreita com a outra patologia.

**Tabela 3. Critérios de diagnóstico dos subtipos de cefaleias em salvas**

- Cefaleia em salvas episódica
  - Preenchem todos os critérios da cefaleia em salvas
  - Pelo menos duas salvas durando de 7 dias a 1 ano, separadas por remissão de, pelo menos, 30 dias
- Cefaleia em salvas crónica
  - Preenchem todos os critérios da cefaleia em salvas
  - Sem períodos de remissão durante um ano ou com períodos de remissão inferiores a um mês.

Doentes com hemicrania paroxística e nevrálgia do trigémeo devem receber os dois diagnósticos e serem tratados para ambas as entidades<sup>6,7</sup>.

**Tabela 4. Critérios de diagnóstico da hemicrania paroxística**

1. Ter tido pelo menos 20 crises satisfazendo os pontos 2, 3, 4 e 5
2. Crises de dor severa, unilateral, orbitária, supra-orbitária e/ou temporal, sempre do mesmo lado e durando de 2 a 30 minutos
3. Frequência das crises acima de 5 por dia em mais de metade do período de tempo com cefaleias, embora períodos com menor frequência possam ocorrer
4. A dor está associada a pelo menos um dos seguintes sinais ou sintomas do lado da dor:
  - Injeção conjuntival e/ou lacrimejo
  - Congestão nasal e / ou rinorreia
  - Edema palpebral
  - Sudorese frontal e facial
  - Miose e /ou ptose palpebral
5. As crises têm uma frequência > a 5/dia em mais de metade do período sintomático, embora possam ocorrer períodos de menor frequência
6. Exclusão de outras hipóteses de diagnóstico pela história clínica, exames objectivo e/ou exames complementares.

**Tabela 5. Critérios de diagnóstico dos sub-tipos de hemicrania paroxística**

- Hemicrania paroxística episódica
  - Preenchem todos os critérios da hemicrania paroxística
  - Pelo menos dois períodos de crise duram 7-365 dias separados por períodos livres de crise > a 1 mês
- Hemicrania paroxística crónica
  - Preenchem todos os critérios da hemicrania paroxística
  - As crises ocorrem por um período > a um ano, sem períodos de remissão ou com períodos de remissão inferiores a 1 mês

O diagnóstico diferencial inclui as outras cefaleias primárias – cefaleia em salvas, SUNCT e enxaqueca – e as causas secundárias de HP – tumor de Pancoast, lesão do seio cavernoso, hipertensão intracraniana, tumor frontal, doença do colagénio, gangliocitoma da sela turca, patologia vascular.

**Cefaleia unilateral nevrálgiforme, de curta duração acompanhada de injeção conjuntival e lacrimejo (SUNCT)**

Esta síndrome é caracterizada por crises de curta duração de dor unilateral, que são muito mais breves que as que ocorrem nas outras CTA e, muito frequentemente, são acompanhadas de lacrimejo e olho vermelho, do mesmo lado da dor<sup>10</sup>.

Atinge sobretudo os homens (17 ♂/2 ♀). Embora o doente possa ter imensos episódios/hora, em média ocorrem 5 a 6 crises nesse período (Tabela 6).

O SUNCT pode ser de difícil distinção em relação à dor da nevrálgia do ramo oftálmico do

**Tabela 6.** Critérios de diagnóstico do SUNCT

- A Pelo menos 20 crises segundo os critérios B-D  
 B Crises de dor unilateral, orbitária, supra-orbitária ou temporal em punhalada ou pulsátil, durando 5-240 segundos.  
 C A dor é acompanhada unilateralmente, de Injeção conjuntival e lacrimejo  
 D As crises ocorrem com uma frequência de 3 a 200/dia  
 E Não ser atribuída a outra patologia (A história e o exame físico e neurológico não sugerem outra patologia ou a história e/ou o exame físico e/ou o exame neurológico sugerem outra patologia mas esta é excluída por investigação apropriada, ou outra patologia está presente mas as crises não ocorrem em relação temporal estreita com a outra patologia)

**Tabela 7.**

Diagnóstico diferencial	Cefaleia em salvas	Hemicrânia paroxística	SUNCT
Duração da crise	De 15 a 180 minutos	De 2 a 30 minutos	5-240 seg
Frequência das crises	De 1 cada 2 dias a 8/dia	> 5 por dia	3-200/dia
Distribuição por sexos	♂ > ♀	♂ < ♀	—
Resposta à indometacina	Ineficaz	Eficiência absoluta	ineficaz
Periodicidade	Episódica > crónica	Crónica > episódica	—

trigêmeo. A obrigatoriedade dos dois sinais autonómicos para a designação de SUNCT também podem dificultar a classificação. Assim, há autores a proporem uma designação alternativa de SUNA (cefaleia unilateral nevrálgiforme de curta duração com sintomas autonómicos)<sup>11</sup>. Pode também coexistir com a nevrálgia do trigêmeo devendo os doentes receber os dois diagnósticos e serem tratados para cada uma das patologias

O SUNCT exige um exame neurológico apurado e ressonância magnética cranioencefálica porque, frequentemente, é anunciador de lesão orgânica intracraniana, nomeadamente da fossa posterior<sup>11</sup> ou da glândula pituitária.

#### *Provável cefaleia trigémino-autonómica*

Inclui os subgrupos das diversas CTA mas que não integram todos os critérios.

Entre si, as cefaleias trigémino autonómicas (CTA) têm aspectos particulares que as permitem distinguir e que estão resumidas na tabela 7. Outra característica distintiva reside no facto de que, tendo ambas duas formas, a forma episódica predomina na cefaleia em salvas e a forma crónica predomina na hemicrânia paroxística<sup>12,13</sup>.

A hemicrânia contínua assemelha-se à hemicrânia paroxística crónica na resposta à indometacina, embora difira no perfil temporal, na severidade e nos fenómenos autonómicos acompanhantes

que são geralmente menos marcados na primeira do que na segunda<sup>11,12</sup>.

A hemicrânia contínua passou a integrar o grupo 4 (4.7) das cefaleias da IHS 2004<sup>1</sup>.

#### **Bibliografia**

1. Classification and Diagnostic Criteria for Headache disorders, Cranial Neuralgias and Facial Pain. Cephalalgia 1988; 8 (Suppl 7): 9-96.
2. Friedman AP, Mikropoulos HE. Cluster headache Neurology 1958; 8:653.
3. Kudrow L. Cluster headache. Em: Blau JN (ed). Headache: clinical, therapeutic, conceptual and research aspects. Londres: Chapman and Hall; 1987.
4. Ekblom K, Ahlborg B, Schele R. Prevalence of migraine and cluster headache in Swedish men over 18. Headache 1978;18:9.
5. Ekblom, K, Svensson, D. A. & Waldenling, E. Age at onset and sex ratio in cluster headache: observation over three decades. Cephalalgia 2002;22,94-100.
6. Solomon S, Apfelbaum RI, Guglielmo KM. The Cluster-tic syndrome and its surgical therapy. Cephalalgia 1985;5:83-9.
7. Watson P, Evans R. Clusertic syndrome. Headache 1985;25:123-6.
8. Sjaastad O, Dale I. Evidence for a new treatable headache entity. Headache 1974;14:105-8.
9. Stefan D Silberstein, Richard Lipton, Peter Goadsby. Headache in clinical practice; 1998:125.
10. Sjaastad O, Saunte C, Salvesen R, et al. Shortlasting unilateral neuralgiforme headache attacks with conjuntival injecti on, m tearing, sweting and rhinorrhea. Cephalalgia 1989;9:147-56.
11. Antonaci F, Sjaastad O. Chronic paroxysmal hemicrania (CPH): a review of the clinical manifestations. Headache 1989;29:648-56.
12. Goadsby PJ, Lipton RB. A review of paroxysmal hemicranias, SUNCT syndrome and other short-lasting headaches with autonomic features, including new cases. Brain 1997;120:193-209.
13. Sutherland JM, Eadie MJ. Cluster headache. Res Clin Stud Headache 1972;3:92-125.

*Cefaleias trigémino-autonómicas*

# Tratamento

*Lívia Diogo Sousa*

## Cefaleias em salvas

No tratamento das Cefaleias em Salvas há a considerar a abordagem não Farmacológica que consiste na evicção dos factores desencadeantes das crises designadamente o álcool e o tabaco e o tratamento farmacológico

### Tratamento farmacológico da crise

#### Triptanos

##### *Sumatriptano subcutâneo*

Na dose comercial de 6 mg, é a opção mais eficaz para abortar a crise aguda de cefaleias em salva. O benefício clínico é registado ao fim de 15 minutos em cerca de 74% das crises<sup>11</sup>. A dose de 12 mg não se revelou superior<sup>12</sup> num ensaio clínico duplamente cego com 134 doentes. Ao longo do tempo não há perda da eficácia clínica, facto que foi confirmado por dois estudos<sup>13,20</sup>.

##### *Sumatriptano intranasal*<sup>58</sup>

É uma alternativa, embora menos eficaz (54% aos 30 minutos contra 26% para o placebo).

Zolmitriptano: em comprimidos, foi estudado<sup>4</sup> nas doses de 5 e 10 mg em cefaleias em salvas episódicas e crónicas, tendo-se registado um benefício modesto aos 30 minutos, que só foi significativo para a dose de 10 mg e na forma episódica da doença (47%), comparativamente ao placebo (29%). A formulação nasal de zolmitriptano está a ser estudada e revela-se prometedora.

##### *Frovatriptano*

Num estudo recente, aberto, do grupo do prof. Silverstein<sup>60</sup>, este fármaco foi administrado como terapêutica adicional ao tratamento preventivo, na dose fixa de 2,5 a 5 mg/dia, a uma população de doentes refractária ao tratamento clássico, geralmente o verapamil. Assistiu-se a um benefício significativo que foi mais marcado na forma episódica (8 de 9 doentes com alívio completo), do que na forma crónica (melhoria em 5 de 7 doentes; 3 com alívio completo).

Os triptanos, agonistas dos receptores 5HT<sub>1BD</sub> da serotonina com acção vasoconstritora com selectividade relativa para os vasos cerebrais, são nesta patologia como na enxaqueca, contra-indicados em doentes com doença cardíaca isquémica ou com hipertensão não controlada.

#### Oxigénio

##### *Oxigénio normobárico a 100%*

Desde 1956 com Horton<sup>31</sup> e com estudos posteriores foi confirmada a utilidade do O<sub>2</sub> nas crises de cefaleias em salva. Kudrow<sup>36</sup> em 1981 relata um benefício clínico de 75% em 52 doentes, com O<sub>2</sub> a 100% em máscara a 7 litros por minuto, durante 15 minutos, que é confirmado em ensaio posterior<sup>19</sup> duplamente cego contra ar, como placebo.

A prática clínica veio a confirmar a sua utilidade, segurança e relativa inocuidade. Recomenda-se a administração do O<sub>2</sub> por máscara, logo no início da crise com o doente sentado com os cotovelos nos joelhos e com a face para baixo, para diminuir a congestão venosa, por um primeiro período de 20 minutos seguido de 5 minutos de descanso repetindo a administração se necessário<sup>40</sup>. Recomenda-se também que o doente respire normalmente e evite a hiperventilação.

Foi também utilizado o O<sub>2</sub> hiperbárico que não foi vantajoso em relação ao O<sub>2</sub> convencional<sup>54</sup>

#### Outros

##### *Lidocaina*

Em gotas nasais a 4% é utilizado por alguns<sup>34</sup> como terapêutica alternativa para a crise. Utilizam 1 ml de lidocaína a 4% por via intranasal, que pode ser repetido uma vez 15 minutos após a dose inicial. O doente fica deitado com a cabeça para baixo a 30° e rodado para o lado da cefaleia. O efeito terapêutico é atribuído ao efeito anestésico local.

##### *Dihidroergotamina injectável*

Nos países em que está disponível, é uma outra opção terapêutica para a crise, bem conhecida desde 1937, com Harris, e posteriormente com Horton<sup>28,31</sup>.

Serviço de neurologia  
Consulta de cefaleias  
Hospitais da Universidade de Coimbra  
Coimbra, Portugal

### Somatostatina

Recentemente<sup>50</sup>, um estudo do grupo do prof. Goadsby comprovou em estudo comparativo contra placebo, o que dois estudos prévios de menores dimensões tinham sugerido da utilidade do análogo da somatostatina, o octreonido, na dose comercial mais baixa de 100 mcg por via SC, no tratamento da crise da cefaleia em salvas. Houve resposta terapêutica favorável em 52% dos 57 doentes com o fármaco contra 36% dos 45 doentes que tomaram placebo, facto que foi independente das características clínicas dos doentes. Aparece assim mais uma possibilidade no tratamento da crise das cefaleias em salvas necessariamente para os casos mais refractários à terapêutica clássica atendendo ao preço da ampola (17,28 euros), com a principal vantagem de ser isento de actividade vasoconstritora.

### Tratamento farmacológico misto: crise e prevenção

#### Ergotamina

Entre nós só existe numa formulação oral de uma mistura com cafeína Avamigran®, opção para administrar antes da hora previsível da crise, como por exemplo ao deitar afim de evitar que o doente acorde às 2 ou 3 h da manhã com a dor. Apesar da ergotamina oral não ser de utilidade na crise já instalada pelo relativo longo intervalo de tempo que demora até ao seu efeito, é uma opção para associação às terapêuticas preventivas nas primeiras semanas, quando estas ainda não se revelaram eficazes no controlo das crises.

A ergotamina sublingual, inalada ou em supositórios são outras alternativas clássicas de efeito mais rápido<sup>22,31,35,37,40</sup> que não estão disponíveis no nosso país.

Atendo ao facto da ergotamina ser um potente vasoconstritor está contra-indicada na doença isquémica coronária ou periférica, na hipertensão arterial e na doença renal ou hepática severa.

#### Corticosteroides

É também Horton que em 1952 relata pela primeira vez a utilização da cortisona na dose de 100 mg/dia em doentes com cefaleias em salva, com benefício em apenas 4 de 21 doentes. A utilidade da prednisolona é demonstrada contudo em estudos posteriores<sup>30,38</sup>. Kudrow<sup>35</sup> utiliza-a em 77 doentes que não melhoraram com *methysergide*, registando uma melhoria marcada em 77% e alívio parcial em mais 12% dos doentes.

A dexametasona<sup>2</sup> foi eficaz na dose de 4 mg 2 id durante 2 semanas seguida de 4 mg 1 id durante uma semana.

A utilidade dos corticosteróides neste caso tem sido explicada não só pela supressão da inflamação perivascular, mas também pela possível modificação do defeito do eixo hipotálamo-

hipofisário, implicado na diminuição dos níveis basais de cortisol plasmático e na perturbação da resposta do cortisol às mudanças hormonais<sup>41</sup>. Poderiam ainda estimular o sistema opióide endógeno<sup>18</sup> e exercer um controlo tónico na transmissão serotoninérgica<sup>57</sup>.

Atendendo aos efeitos secundários da administração prolongada de corticosteróides, tem sido recomendado<sup>53</sup> para a prática clínica a utilização de prednisolona na dose de 40 a 60 mg/dia em dose única ou dividida, durante 10 dias com redução lenta, ( $\leq 10$  mg/dia) até às 3 semanas. Em simultâneo ao início da terapêutica com os corticosteróides é introduzida terapêutica preventiva com um dos fármacos recomendados, geralmente o verapamil, prevenindo-se que ao fim de 3 semanas já esteja em dose terapêutica eficaz.

### Tratamento farmacológico: preventivo

#### Verapamil

O primeiro relato do uso do verapamil na prevenção das cefaleias em salva data de 1983<sup>52</sup>. Posteriormente confirmado por outros<sup>39,23,43</sup> foi definitivamente introduzido no tratamento das Cefaleias em salva por Kudrow<sup>37</sup>, que considerou ser efectivo em 70% dos doentes.

A dose muito variável, tem de ser individualizada, sendo mais frequentemente de 240 a 420 mg em três fracções diárias. Num estudo recente de Blau, et al.<sup>5</sup>, com 70 doentes, foi relatada melhoria completa em 94% dos 52 doentes com a forma episódica e em 55% de 18 com a forma crónica. A maioria dos doentes necessitou doses 200 a 480 mg/dia; mas em 9 da forma episódica e em 3 da forma crónica só se obteve controlo das crises com doses de 520 a 960 mg/dia de verapamil. O esquema terapêutico utilizado começava com 40 mg + 80 mg + 80 mg/dia, com aumentos de 40 mg em dias alternados e com as doses mais altas em quatro fracções diárias. As formulações de acção retardada têm sido geralmente preteridas por serem menos eficazes.

O doente deverá efectuar controlo da TA e pulso e ECG ao longo do tratamento já que o fármaco diminui a condução aurículo-ventricular, a frequência cardíaca e a tensão arterial. O efeito secundário mais frequente do verapamil é a obstipação. O edema dos membros inferiores e a fadiga são outras queixas frequentes. São proscritas associações com bloqueantes beta adrenérgicos e outros fármacos que diminuam a frequência cardíaca.

#### Carbonato de lítio

Vários estudos demonstraram a utilidade do carbonato de lítio nas cefaleias em salvas episódicas tendo sido Ekblom<sup>12</sup> o primeiro a reportar a utilidade do fármaco. Numa revisão recente do mesmo autor<sup>16</sup> de cerca de 28 ensaios envolvendo 468 doentes, apresentam-se taxas



de sucesso de boas a excelentes em 78% dos casos das formas crónicas.

Para alguns<sup>6</sup> menos eficaz que o verapamil é uma boa alternativa quando contra-indicado (bloqueio A-V, bradicardia ou hipotensão) para os doentes que não o toleram por efeitos adversos ou ainda por ineficácia, podendo associar-se com o verapamil nos casos mais resistentes da forma crónica. Frequentemente é eficaz com uma dose inferior à utilizada em psiquiatria, sendo recomendado o início com um comprimido de 300 mg à noite com aumentos geralmente até aos 900 mg, conforme a resposta terapêutica, tendo sido utilizadas até 1.200 mg nos diversos ensaios publicados. Na prática efectua-se previamente análises de rotina (proscrito em casos de nefropatia) sendo importante o controle da função tiróidea, já que o hipotiroidismo é o principal efeito adverso, controlável com a administração de Letter<sup>®</sup>. É importante evitar a associação com diuréticos, carbamazepina ou AINES, pelo risco de toxicidade. É necessário efectuar regularmente doseamentos séricos do lítio (0,4 a 0,8 mEq/l) dada a relativamente estreita janela terapêutica e a variabilidade individual da farmacocinética da droga.

## Outros

### *Valproato de sódio*

Foi utilizado na forma episódica e nas doses de 600-2.000 mg por Hering e Kuritzky<sup>29</sup> num ensaio aberto com apenas 15 doentes, 13 da forma episódica, e por um período até 6 meses, tendo sido relatado um benefício de 73%. Em estudo posterior duplamente cego<sup>17</sup> com 96 doentes não foi possível confirmar aqueles resultados.

### *Topiramato*

Tem sido utilizado em vários estudos abertos<sup>65,21,46</sup> com um número relativamente baixo de doentes e nas doses de 50 a 400 mg/dia com algum sucesso.

### *Melatonina*

Pode ser utilizada, segundo alguns autores, como tratamento adjuvante para a profilaxia das cefaleias em salva, havendo alguma evidência da sua utilidade nesta patologia<sup>42</sup>.

### *Bloqueio anestésico do nervo grande occipital*

É uma técnica antiga preconizada por Anthony<sup>2</sup> em 1985 e consiste na administração conjunta de um anestésico e de um corticosteroide à volta do referido nervo no lado homolateral à dor. Aparentemente é uma estratégia útil nalguns doentes, relativamente inócua sendo referida apenas alopecia parcial esporádica. Num estudo recente<sup>61</sup>, 4 de 14 tiveram uma boa resposta, 5 benefício moderado e 5 sem resultado.

## Tratamento cirúrgico

É uma opção para os casos refractários à terapêutica médica. Os procedimentos que têm sido utilizados são a risotomia<sup>33</sup> «gangliorrolise trigeminal» por radiofrequência<sup>51</sup>, a microcompressão do trigémio<sup>47</sup> e a radioterapia por Gama Knife<sup>20</sup>. As questões que levantam na prática referem-se às sequelas da própria cirurgia designadamente anestesia da córnea, anestesia dolorosa da face, diplopia e hiperacusia. Nos últimos tem vindo a ser utilizada a neuroestimulação hipotalâmica<sup>41,62</sup>, o que para alguns se revela uma técnica prometedora. A estimulação do nervo suboccipital é também uma técnica ainda em avaliação que teria a vantagem de comportar muito menos riscos cirúrgicos.

## Hemicrania paroxística: tratamento

O tratamento da hemicrania paroxística<sup>40</sup> na sua forma episódica ou crónica e da hemicrania contínua é profilático, e a indometacina é o medicamento de eleição, já que é mesmo requisito para o diagnóstico a resposta favorável ao fármaco. Geralmente, o tratamento inicia-se com 25 mg 3 vezes ao dia (na primeira semana), e efectua-se uma escalada da dose até uma resposta clínica satisfatória, o que por vezes só acontece com doses de 300 mg ou mais e em tempos que variam de algumas horas a algumas semanas. As doses típicas de manutenção são de 25-100 mg/dia. Apesar destes doentes terem geralmente uma tolerância invulgar ao fármaco, é recomendado administrar protectores gástricos atendo aos efeitos adversos digestivos.

A duração do tratamento deve ser prolongada para além da fase dolorosa, sendo de algumas semanas a meses na forma episódica até a alguns anos nas formas crónica e contínua. A suspensão do fármaco deve ser efectuada de modo lentamente progressivo, já que a dor pode voltar, geralmente ao fim de 12 h, se a doença ainda se mantiver activa.

O mecanismo de acção da indometacina é desconhecido admitindo-se que seja distinto da actividade anti-inflamatória já que os outros AINES não têm a mesma eficácia.

Os doentes que não toleram a indometacina tornam-se problemáticos já que não há uma boa alternativa. Há relatos esporádicos de benefício com outros AINES naproxeno<sup>11</sup>, piroxicam<sup>63</sup> e aspirina<sup>1</sup>; com o verapamil<sup>59</sup>, os esteróides<sup>27</sup>, a acetazolamida<sup>64</sup> e também a flunarizina<sup>9</sup>, entre outros.

## Cefaleia de curta duração, unilateral, neuralgiforme com hiperemia conjuntival e lacrimejo (SUNCT) – tratamento

É considerado a cefaleia mais resistente ao tratamento, frequentemente refractária à maioria dos fármacos<sup>53</sup>. Têm sido tentados sem eficácia fármacos de todos os grupos farmacológicos utilizados em cefaleias. Há casos esporádicos de relatos de benefício com a gabapentina, 900 a



2.700 mg/dia<sup>26,32</sup>, a carbamazepina, 600 a 120 mg/dia<sup>55,56</sup>, o topiramato, 50 a 200 mg/dia<sup>48</sup>, a lidocaína em infusão intravenosa<sup>49</sup> e o lamotrigine, 100-300 mg/dia. O lamotrigine parece ser o fármaco de eleição<sup>7,10, 44,25</sup>, sendo aquele que nos últimos anos reúne um maior número de relatos de remissão completa ou parcial das crises. Num ensaio aberto<sup>40</sup> com 9 doentes, foi relatado remissão completa em 7 doentes e benefício parcial em 2 doentes. Espera-se o resultado de um ensaio duplamente cego contra placebo, embora um ensaio nesta patologia é necessariamente de recrutamento difícil dada a sua raridade.

## Bibliografia

- Antonaci F, Sjaastad O. Chronic paroxysmal hemicrania (CPH) A review of the clinical manifestations. *Headache* 1989;29:648-56.
- Anthony M. Arrest of attacks of cluster headache by local injection of the occipital nerve. In Rose FC (Ed.), *Migraine: Clinical and Research Advance*. Londres: Smith-Gordon; 1985. p. 169-73.
- Anthony M, Draher BN. Mechanism of action of steroids in cluster headache. In Rose FC (Ed.), *New Advances in Headache Research*. Londres: Smith-Gordon; 1992. Vol. 2. p. 271-4.
- Barhra A, Gawel M, Hardedo JE, Millson D, Breat SA, Goadsby PJ. Oral zolmitriptan is effective in the acute treatment of cluster headache. *Neurology* 2000;54:1832-9.
- Blau JN, Engel HO. Individualizing Treatment with Verapamil for Cluster Headache Patients. *Headache* 2004;44:1013-8.
- Bussone G, Leone M, Peccarisi C, et al. Double blind comparison of lithium and verapamil in cluster headache prophylaxis. *Headache* 1990;30:411-7.
- Chakravarty A, Mukherjee A. SUNCT syndrome responsive to lamotrigine: Documentation of the first Indian case. *Cephalalgia* 2003;23:474-5.
- Couch JR, Ziegler DK. Prednisone therapy for cluster headache. *Headache* 1978;18:219-21.
- Coria F, Claveria LE, Jiménez-Jiménez FJ, Seijas EV. Episodic paroxysmal hemicrania responsive to calcium channel blockers. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992;55:166.
- D'Andrea G, Granella F, Cadaldini M. Possible usefulness of lamotrigine in the treatment of SUNCT syndrome. *Neurology* 1999; 57:1723-5.
- Durko A, Kliment A. Naproxeno in the treatment of chronic paroxysmal hemicrania. *Cephalalgia* 1987;21:75-7.
- Ekbom K. Lítium rid Kroniska symptom av cluster headache. *Opusc Med* 1974;19:148-56.
- Ekbom K, Sumatriptan Cluster Headache Study Group. Treatment of acute cluster headache with sumatriptan. *N Engl J Med* 1991;325:322-6.
- Ekbom K, Monstad I, Prusinsky A, Cole JA, Pilgrim AJ, Noronha D. Sumatriptan in the acute treatment of cluster headache: A dose comparison study. *Acta Neurol Scand* 1993;88:63-9.
- Ekbom K, Krabbe AG, Prusinsky A, et al. Cluster headache attacks treated for up to three months with subcutaneous sumatriptan (6 mg). *Cephalalgia* 1995;15:230-6.
- Ekbom K, Salomon S. Management of cluster headache. Em: Olesen J, Tfelt-Hansen P, Welch KMA (Eds.). *The Headaches*. Filadélfia: Lippincott, Williams & Wilkins; 2000. p. 731-40.
- Amrani EL, Massiou M, Bousser MG. A negative trial of sodium valproate in cluster headache; Methodological issues. *Cephalalgia* 2002;22:205-8.
- Figueirola M de L, Levin G, Leston J, Barontini M. Opioid and Sympathetic nervous system activity in cluster headache under verapamil or prednisone treatment. *Headache* 1994;34:257-60.
- Fogan L. Treatment of cluster headache. A double blind comparison oxygen vs. air inhalation. *Arch Neurol* 1985;42:362-3.
- Ford R, Ford KT, Swaid S, Young P, Jannelle R. Gamma Knife treatment of refractory cluster headache. *Headache* 1998;38:3-9.
- Forderreuther S, Mayer M, Straube A. Treatment of cluster headache with Topiramate. Effects and side effects in five patients. *Cephalalgia* 2003;23:69-7.
- Friedman AP, Mikropoulos HE. Cluster Headache. *Neurology (Minneapolis)* 2003;8:653-63.
- Gabai IJ, Spierings ELH. Prophylactic treatment of cluster headache with verapamil. *Headache* 1989;29:167-8.
- Gobel H, Lindner A, Heinze A, Ribbat M, Deuschl G. Acute therapy for cluster headache with sumatriptan: Findings of one year long-term study. *Neurology* 1998;51:908-11.
- Gutiérrez-García JM. SUNCT syndrome responsive to lamotrigine. *Headache* 2002;42:823-5.
- Graff-Radford SB. SUNCT Syndrome responsive to gabapentin. *Cephalalgia* 2000;20:515-7.
- Hannerz J, Ericson K, Bergstrand G. Chronic paroxysmal hemicrania: orbital phlebography and steroid treatment. A case report. *Cephalalgia* 1987;7:189-92.
- Harris W. Ciliary (migranous) neuralgia and its treatment. *BMJ* 1936;1:457-60.
- Hering R, Kuritzky A. Sodium valproate in the treatment of cluster headache: An open clinical trial. *Cephalalgia* 1989;9:195-8.
- Horton BT. Histaminic cephalgia. *Journal Lancet* 1952;72:92-8.
- Horton BT. Histaminic cephalgia. Differential diagnosis and treatment. *Mayo Clin Proc* 1956;31:325-33.
- Hunt CH, Dodick DW, Bosch P. SUNCT syndrome responsive to gabapentin. *Headache* 2002;42:525-6.
- Kirkpatrick PJ, O'Brien M, MacCabe JJ. Trigeminal nerve section for chronic migranous neuralgia. *Br J Neurosurg* 1993;7:483-90.
- Kitrelle JP, Grouse DS, Seybold ME. Cluster Headache: local anesthetic abortive agents. *Arch Neurol* 1985;42:496-9.
- Kudrow L. Cluster Headache: Mechanisms and Management. UK: Oxford University Press; 1980.
- Kudrow L. Response of cluster headache attacks to oxygen inhalation. *Headache* 1981;21:1-4.
- Kudrow L. Diagnosis and treatment of Cluster. *Med Clin North Am* 1991;75:579-93.
- Jammes JL. The treatment of cluster headache with prednisone. *Dis Nerv Syst* 1975;36:375-6.
- Jonsdottir M, Meyer JS, Rogers RL. Efficacy, side effects and tolerance compared during headache treatment with three different calcium blockers. *Headache* 1987;27:364-9.
- Lance JW, Goadsby PJ. Mechanism and Management of Headache. 7.<sup>ª</sup> ed, Cap. 12. Cluster Headache and Other Trigeminal Autonomic Cephalalgias, (Eds) Elsevier Butterworth Heinemann; 2005.
- Leone M, Bussone G. A review of hormonal findings in cluster headache: Evidence for hypothalamic involvement. *Cephalalgia* 1993;13:309-17.
- Leone M, D'Amico D, Moschiano F, Bussone G. Melatonin versus placebo in the prophylaxis of cluster headache: A double-blind pilot study with parallel groups. *Cephalalgia* 1996;16:494-6.
- Leone M, D'Amico D, Attanasio A. Verapamil is an effective prophylactic for cluster headache: results of a double-blind multicentre study versus placebo. Em: Olesen J, Goadsby PJ (Eds.). *Cluster Headache & related Conditions*. Oxford, UK: Oxford University Press; 1999. p. 296-9.
- Leone M, Rigamonti A, Usai S, D'Amico D, Grazzi L, Bussonne G. Two new SUNCT syndrome responsive to lamotrigine. *Cephalalgia* 2000;20:845-7.
- Leone M, Franzini A, Bussonne G. Stereotatic stimulation of the posterior hypothalamic gray matter in a patient with intractable cluster headache. *N Engl J Med* 2001;345:1428-9.
- Leone M, Dodick D, Rigamonti A, D'Amico D, Grazzi LG. Topiramate in cluster headache prophylaxis: an open trial. *Cephalalgia* 2003; 23:1001-2.
- Lovely TJ, Kotsiakis X, Janneta PJ. The surgical management of chronic cluster headache. *Headache* 1998;38:590-4.
- Matharu MS, Boes CJ, Goadsby PJ. SUNCT syndrome: Prolonged attacks, refractoriness and response to topiramate. *Neurology* 2002;58:1307.
- Matharu MS, Cohen AS, Goadsby PJ. SUNCT syndrome responsive to intravenous lidocaine. *Cephalalgia* 2004;24 (Em prensa).
- Matharu MS, Levy MJ, Meeran K, Goadsby PJ. Subcutaneous octreotide in cluster headache: randomized placebo-controlled double-blind crossover study. *Ann Neurol* 2004;56(4):488-94.
- Mathew N, Hunt W. Percutaneous radiofrequency trigeminal gangliorhizolysis in intractable cluster headache. *Headache* 1988;28:328-31.
- Meyer JS, Hardenberg J. Clinical effectiveness of calcium entry blockers in prophylactic treatment of migraine and cluster headache. *Headache* 1983;23:266-77.
- Newman LC, Goadsby PJ. Unusual Primary Headache Disorder, Em: Wolff's Headache and other Head Pain. 7.<sup>ª</sup> ed. Edited By Silberstein SD, Lipton RB, Dalessio DJ.
- Nilsson Remahl AIM, Ansjon R, Lind F, Waldenlind E. No prophylactic effect of hyperbaric oxygen during active cluster headache. A double-blind placebo-controlled cross-over study. *Cephalalgia* 1997;17:456.
- Pareja JA, Kruzewski P, Sjaastad O. SUNCT syndrome Trials of drugs and anesthetic blockers. *Headache* 1995;35:138-42.
- Peaffield R, Bahra A, Goadsby PJ. Trigeminal-autonomic cephalgias (TACs). *Cephalalgia* 1998;18:358-61.
- Kloet ER, Sybesma H, Reul HM. Selective control by corticosterone of serotonin S receptor activity in raphe-hippocampal systems. *Neuroendocrinology* 1986;42:513-21.
- Van Vliet JA, Bahara A, Martin V, et al. Intranasal Sumatriptan in cluster headache - randomized placebo-controlled double-blind study. *Neurology* 2003;56:630-3.
- Shabbir N, Mc Abee G. Adolescent chronic paroxysmal hemicrania responsive to verapamil. *Headache* 1994;34:209-10.
- Siow HC, Roza-Rosich P, Silverstein SD. Frovatriptan for the treatment of cluster headaches. *Cephalalgia* 1994;24(12):1045-8.
- Shields KG, Levy MJ, Goadsby PJ. Alopecia and cutaneous atrophy following greater occipital nerve infiltration. *Neurology* 2004 (Em prensa).
- Schoenen J, Di Clement L, Vandenheede M, et al. Hypothalamic stimulation in chronic cluster headache: a pilot study of efficacy and mode of action. *Brain* 2005 (Em prensa).
- Sjaastad O, Antonaci F. A piroxicam derivate partly effective in chronic paroxysmal hemicrania and hemicrania continua. *Headache* 1995;35:549-50.
- Warner JS, Wamil AW, Mclean MJ. Acetazolamide for the treatment of chronic paroxysmal hemicrania. *Headache* 1994;25:123-6.
- Wheeler SD, Carrazana. Topiramate-treated cluster headache. *Neurology* 1999;53:234-6.

**Outras cefaleias**

# Outras Cefaleias Primárias

Elsa Parreira<sup>1</sup>, Isabel Pavão Martins<sup>2</sup>, Raquel Gil Gouveia<sup>2</sup>

Este capítulo abrange um grupo de cefaleias primárias raras que são clinicamente muito heterogêneas e cuja patogénese é ainda desconhecida. Algumas destas cefaleias são frequentemente secundárias a patologia intracraniana (p. ex. a cefaleia explosiva e a cefaleia da tosse) e a sua presença obriga sempre à exclusão de patologia subjacente, ao passo que outras são quase sempre primárias (idiopáticas). Em relação ao seu tratamento, não existem ensaios clínicos controlados, pelo que as recomendações terapêuticas são feitas com base em casos isolados ou em relatos de pequenas séries.

## Cefaleia primária tipo guinada

É uma cefaleia em regra benigna, mais frequente nas pessoas que sofrem de enxaqueca ou cefaleia em salvas<sup>1</sup>. Caracteriza-se por episódios muito breves (menos de 3 segundos a fracções de segundo)<sup>2</sup> de dor focal, sentida num ponto do couro cabeludo que o doente descreve apontando com o dedo. Os episódios podem surgir isolados, ou repetir-se de forma irregular. Por vezes ocorrem em «rajada», ou seja vários de seguida, sempre no mesmo local, todos eles breves, instantâneos, situação designada por *icepick status*<sup>3</sup>.

A sua localização mais habitual é tempororo-orbitária ou parietal (território do ramo oftálmico do trigémeo), mas também têm sido descritos casos com dor fora deste território, na região mastóidea ou retro-auricular. Num mesmo indivíduo, a dor não mantém sempre a mesma localização, podendo alternar de lado e ser sentida em diferentes partes do couro cabeludo. Nos doentes com enxaqueca ou *cluster*, tende a localizar-se nas regiões habitualmente afectadas por essas cefaleias. Quando a localização é «fixa», não mudando de lado nem de local de crise para crise, deve ser excluída patologia orgânica do nervo sensitivo dessa região cutânea<sup>4</sup>.

A patogenia desta cefaleia não está ainda inteiramente esclarecida. Devido ao carácter ins-

tantâneo, «nevrálgico», da dor, a localização variável e a habitual ausência de patologia subjacente, tem sido atribuída à estimulação de terminações nervosas do couro cabeludo, por contracção de fibras musculares do escalpe.

Em estudos não controlados verificou-se uma resposta desta cefaleia aos anti-inflamatórios não esteróides (AINE), nomeadamente à indometacina. Contudo, só se justifica tratar estas cefaleias quando são muito frequentes e se tornam incapacitantes. Se a sua ocorrência é esporádica e errática é difícil obter (e avaliar) eficácia terapêutica. Os AINE são administrados por períodos curtos de tempo, nas fases mais activas ou incapacitantes da dor.

## Cefaleia primária da tosse

Define-se como uma cefaleia com características próprias, que, na ausência de patologia intracraniana, é desencadeada pela tosse ou por manobras de Valsalva, e que só ocorre nessas situações. Até 1956 estas cefaleias eram sempre consideradas como sintoma de lesão craniana. No entanto nesse ano, foram descritos<sup>5</sup> 21 casos de cefaleias da tosse não associadas a qualquer tipo de patologia, tendo-se concluído da existência de uma cefaleia benigna (primária) da tosse.

É uma cefaleia rara com uma prevalência de cerca de 1% na população geral<sup>6</sup>. É mais frequente acima dos 40 anos (idade média de início aos 55 anos) e atinge os homens mais do que as mulheres<sup>6</sup> (4:1). A dor tem início súbito, é aguda, intensa, de carácter explosivo e transitória (durando segundos ou minutos). Aparece imediatamente após o doente ter tossido ou executado uma manobra de Valsalva (evacuar, assoar-se, soprar, chorar, rir, gritar, cantar, vomitar, espirrar, levantar pesos). Habitualmente é bilateral, máxima no vertex e nas regiões occipitais, frontais ou temporais. Num quarto dos casos existe uma infecção respiratória precedente<sup>7</sup>. Não existem outros sintomas associados tais como náuseas ou vômitos. Entre as crises de cefaleia o doente habitualmente está livre de dor, mas pode persistir uma dor ligeira tipo moinha durante horas. O exame neurológico é normal.

Em percentagem elevada (cerca de 40%) a cefaleia da tosse é secundária, mais frequentemente a malformações de Arnold-Chiari tipo I ou a lesões ocupando espaço da fossa posterior.

<sup>1</sup>Serviço de Neurologia  
Hospital Fernando Fonseca  
Amadora, Portugal

<sup>2</sup>Consulta de Cefaleias  
Hospital de Santa Maria  
Lisboa, Portugal

Estão também descritos casos secundários a: quistos da linha média, impressão basilar, plati-basia, hematomas subdurais, tumores cerebrais, pneumocéfalo<sup>8</sup>, estenose dos vasos do pescoço<sup>9</sup>, aneurisma cerebral<sup>10</sup>, fístula de liquor e hidrocefalia. A cefaleia só pode ser diagnosticada como primária após exclusão de lesões estruturais.

Estas cefaleias podem ser prevenidas evitando a tosse. Se o doente tem crises frequentes tem indicação para realizar terapêutica preventiva. Alguns ensaios com um limitado número de doentes demonstraram resposta à terapêutica com indometacina (75-250 mg/dia)<sup>11</sup>.

A fisiopatologia deste tipo de cefaleias é desconhecida mas provavelmente resulta de um aumento súbito da pressão intracraniana provocada pela tosse. Recentemente<sup>12</sup>, através de medições morfométricas da fossa posterior por RMN CE em doentes com cefaleia primária da tosse, demonstrou-se<sup>12</sup> que a área da fossa posterior dos doentes era significativamente mais pequena que a dos controlos, estando a fossa posterior dos doentes mais «preenchida» por estruturas encefálicas o que poderá provocar uma obstrução relativa à circulação do liquor durante a tosse.

### Cefaleia primária do esforço

É uma cefaleia precipitada pela prática de qualquer forma de exercício físico e foi descrita pela primeira vez por Hipócrates. Tem uma prevalência de 1% na população geral<sup>6</sup>, atinge sobretudo os homens e inicia-se em média aos 24 anos de idade<sup>7</sup> (variando entre os 10 e os 48 anos). É especificamente desencadeada pelo exercício físico, sobretudo se mantido e prolongado, surge progressivamente durante a prática do esforço, dura entre 5 minutos a 48 horas, é uni ou bilateral, pulsátil ou tipo guinada e pode acompanhar-se de náuseas e vômitos. É mais frequente em pessoas não treinadas e em condições atmosféricas particulares como tempo quente e húmido e em terras altas. Qualquer tipo de exercício poderá desencadeá-la e estão descritos casos associados com corrida, ténis, natação, luta, remo, futebol, dança, etc.

Embora na maior parte dos casos ela seja idiopática, este tipo de cefaleia pode ser secundária a uma série de patologias que é essencial excluir num primeiro episódio, nomeadamente: hemorragia subaracnóidea, feocromocitoma, doença coronária e isquémia cardíaca (cefaleia cardíaca)<sup>13</sup>, dissecação das artérias do pescoço e acidentes vasculares cerebrais. A sua fisiopatologia é desconhecida mas terá provavelmente a ver com dilatação arterial.

A cefaleia do esforço pode ser prevenida evitando praticar exercício físico intenso e prolongado, especialmente com tempo quente e em grande altitude. Deve também realizar-se um período de aquecimento prévio ao exercício ou

iniciá-lo progressivamente. A indometacina (25-150 mg/d)<sup>14</sup> parece ser eficaz na prevenção assim como o propranolol ou a ergotamina.

### Cefaleias primárias associadas a actividade sexual

Definem-se como cefaleias desencadeadas pela actividade sexual na ausência de qualquer patologia associada. Atingem mais frequentemente os homens, surgem entre a segunda e a quarta década de vida, são geralmente bilaterais e duram entre menos de 1 minuto a 3 horas (em média 30 minutos). Existe uma elevada comorbilidade com a Enxaqueca (25%), cefaleia primária do esforço (29%) e cefaleia de tensão (45%)<sup>15,16</sup>. Pelo contrário não parece haver relação com a cefaleia da tosse<sup>7</sup>.

A *International Headache Society*<sup>4</sup> define dois tipos de cefaleia sexual. A primeira, a cefaleia pré-orgásmica, caracteriza-se por uma dor tipo peso que surge à medida que a excitação sexual vai aumentando; é frequentemente bilateral e occipital e está provavelmente relacionada com contracção excessiva dos músculos da cabeça e do pescoço, pois alguns doentes sentem uma contractura muscular envolvendo a mandíbula e o pescoço e consegue-se a sua prevenção ou alívio com técnicas de relaxamento. A segunda, a cefaleia orgásmica, que é o tipo mais frequente (73% dos casos), é uma cefaleia intensa, com carácter explosivo, pulsátil ou em guinada, que surge imediatamente antes ou durante o orgasmo presumivelmente causada por uma subida rápida da tensão arterial<sup>17</sup>. A cefaleia pré-orgásmica pode progredir para a cefaleia orgásmica, aumentando bruscamente de intensidade no orgasmo.

Numa série recente de 51 doentes com cefaleia associada à actividade sexual<sup>16</sup>, a dor era predominantemente bilateral (67%), difusa ou occipital (76%) e descrita como tipo peso, pulsátil ou guinada. Não dependia dos hábitos sexuais específicos e era mais frequente nas relações sexuais com o parceiro habitual (94%), durante a masturbação (35%) e se havia um menor intervalo de tempo entre cada acto sexual. Não existiam diferenças em termos de demografia, características clínicas ou co-morbilidade entre a cefaleia orgásmica e a pré-orgásmica, excepto que na segunda era mais provável cessar a cefaleia se cessasse a actividade sexual. Cerca de 50% dos doentes sofre recorrências até aos 10 anos de evolução e as recorrências são mais frequentes nos doentes que têm outras cefaleias primárias<sup>18</sup>.

As cefaleias orgásmicas podem também ser secundárias a hemorragia meníngea, acidente vascular cerebral ou crise de HTA por feocromocitoma. Numa primeira cefaleia explosiva que ocorra durante o coito é essencial excluir estas patologias.

Habitualmente as cefaleias associadas à actividade sexual surgem de uma forma inconstan-

te e irregular. Os doentes devem ser aconselhados a interromper a relação sexual se elas surgirem. Podem ser prevenidas com as seguintes medidas: perda de peso, exercício físico, papel mais passivo no acto sexual, evitar ter mais de uma relação sexual por dia e utilização de medicação (indometacina, propranolol 40-200 mg/dia<sup>19</sup> e diltiazem 180 mg/dia<sup>20</sup>).

### Cefaleia hipócnica

A cefaleia hipócnica<sup>21</sup> é uma cefaleia primária que se caracteriza por ocorrer exclusivamente durante o sono.

É mais frequente nas mulheres e costuma iniciar-se tardiamente na vida (depois dos 50 anos de idade), sendo 61 anos a média de idade dos doentes quando aparecem as primeiras crises<sup>22,23</sup>. A dor ocorre durante o sono (tanto no sono nocturno como durante as sesta), como um despertador que acorda o doente (era anteriormente chamada *alarm clock headache*), e dura entre 15 a 180 minutos desde o acordar. Para o seu diagnóstico a cefaleia deve ter uma frequência mínima (pelo menos 15 crises por mês)<sup>4</sup> e não ocorrer de forma errática e ocasional. A dor é bilateral em cerca de 70% dos doentes, mas pode ser unilateral. Alguns doentes descrevem-na como pulsátil e tem uma intensidade ligeira ou moderada (é raro ser muito intensa). Tem poucos ou nenhuns sintomas acompanhantes. Pode associar-se a uma sensação de náusea (sem vómitos), ou a foto ou sonofobia, mas apenas a um destes sintomas, ao contrário do que sucede na enxaqueca. Não se acompanha de sinais autonómicos oculares.

A patogenia da cefaleia hipócnica não é conhecida. Tem sido conceptualizada como uma doença cronobiológica, dada a sua ocorrência durante o sono. Contudo, a sua relação com as fases do sono é algo controversa. A maioria dos estudos relaciona as crises com o sono REM mas existem descrições de crises noutras fases do sono<sup>24-28</sup>. A cefaleia hipócnica parece ser sensível às variações dos ritmos circadianos uma vez que pode ser precipitada por mudanças de fuso horário<sup>29</sup>, mas existem poucos estudos sobre os seus possíveis factores desencadeantes.

O seu diagnóstico diferencial faz-se com outras cefaleias cíclicas e nocturnas (como a cefaleia em salvas e a enxaqueca cíclica) e com a cefaleia cervicogénea. Distingue-se da cefaleia em salvas pela localização bilateral, pela ausência de sintomas autonómicos e pela menor intensidade das crises. Relativamente à enxaqueca (que também se pode iniciar durante a noite acordando o doente mais cedo que o habitual, devido à dor), esta cefaleia aparece isolada, sem a constelação de sintomas acompanhantes que habitualmente se verificam na enxaqueca. Dado o seu início tardio na vida, esta cefaleia deve ser investigada por exames de imagem para excluir lesão estrutural do SNC<sup>30</sup>, embora habitualmente não se associe a patologia orgânica<sup>23,26</sup>.

Tal como noutras cefaleias primárias, a terapêutica da cefaleia hipócnica é empírica. Na maior parte das séries descritas, que incluem um pequeno número de casos, verificou-se resposta ao carbonato de lítio. Alguns doentes respondem a um pequeno período terapêutico, ficando sem dores após a suspensão da terapêutica. Outros (cerca de 40%) requerem terapêutica crónica. Outros fármacos que provaram ser eficazes (em casos individuais ou estudos não controlados) são a indometacina<sup>31</sup>, a flunarizina e o verapamil mas também estão descritas respostas à cafeína e à melatonina.

### Cefaleia explosiva primária

A cefaleia explosiva, como o seu nome indica, é uma cefaleia de início abrupto (instantâneo, num segundo), atinge a sua intensidade máxima em menos de 1 minuto, é muito intensa e descrita pelos doentes como «a pior cefaleia da sua vida». Embora possa ser uma cefaleia primária com bom prognóstico, muitas vezes é manifestação de patologia intracraniana grave. Ela é, por exemplo, característica da hemorragia subaracnóidea (que ocorre entre 15 a 25%<sup>32,33</sup> dos doentes com cefaleia explosiva), sendo essencial excluir sempre a sua presença através de TC CE e se esta for negativa, punção lombar. Pode também ser secundária a: trombose venosa cerebral<sup>34</sup>, malformações vasculares que não sangraram<sup>35</sup> (aneurismas na sua maioria), dissecções das artérias do pescoço<sup>36</sup>, aneurisma do SNC<sup>4</sup>, angiopatia benigna reversível do SNC<sup>4</sup>, apoplexia hipofisária<sup>37</sup>, quistos do III ventrículo, hipotensão de LCR<sup>38</sup>, síndrome de leucoencefalopatia posterior reversível<sup>39</sup> e sinusite aguda (sobretudo se barotrauma). As várias séries publicadas demonstram que é não possível distinguir clinicamente entre uma cefaleia explosiva por ruptura de aneurisma cerebral (quando esta se manifesta exclusivamente por cefaleias com exame neurológico normal) e uma cefaleia explosiva idiopática já que as características clínicas da cefaleia (modo de instalação, intensidade, sintomas associados) são semelhantes nos dois casos<sup>33,40</sup>. O diagnóstico de cefaleia primária explosiva só pode ser feito após exclusão de causas orgânicas e a procura de uma causa subjacente deve ser persistente e exaustiva.

Num estudo recente<sup>33</sup> sobre doentes observados num Serviço de Urgência com cefaleia explosiva, 16,7% tinham hemorragia subaracnóidea, 10,2% outras patologias do SNC e em 72,9% não foi identificada qualquer causa (cefaleias primárias).

A cefaleia explosiva idiopática é mais frequentemente occipital (50%) e frontal (38%)<sup>41</sup>, geralmente dura várias horas (mas pode persistir semanas como cefaleia ligeira) e pode ocorrer repetidamente nos primeiros 7 a 14 dias<sup>4,32</sup>. Acompanha-se de náuseas, vómitos e sonofobia. O exame neurológico é normal. Tem a prevalência de 0,1% na população geral, idade de início variando



entre os 10 e os 70 anos<sup>42</sup> e pode recorrer em 25% dos casos. Elas são mais frequentes nos doentes que têm enxaqueca e após o episódio de cefaleia explosiva muitos doentes desenvolvem outros tipos de cefaleias primárias como enxaqueca e cefaleia de tensão. Podem ocorrer espontaneamente em repouso ou podem ser precipitadas, num terço dos doentes, por esforço físico intenso, manobras de Valsalva ou actividade sexual.

A fisiopatologia da cefaleia explosiva primária não é conhecida mas pensa-se que possa estar relacionada com vasoespasmos arteriais segmentar causado por mecanismos neurogénicos<sup>43,44</sup>. Por outro lado tem sido descrita uma associação com serologia positiva para o vírus Erve, cuja prevalência nos doentes com cefaleia explosiva primária (13,9%) é significativamente superior à nos controlos saudáveis (1%), nos doentes com encefalite viral (0%) e nos doentes com hemorragia subaracnóidea (4,3%)<sup>45</sup>.

### Hemicrania contínua

Descrita inicialmente por Sjaastad em 1984<sup>46</sup>, é uma dor unilateral constante, tipo pressão ou aperto, de intensidade moderada, que pode ter exacerbações, com dores tipo picada ou facada, muito intensas e de duração variada (minutos a dias), acompanhadas por sintomas autonómicos subtis homolaterais, tais como lacrimejo e rinorreia<sup>46-48</sup>. Alguns doentes descrevem uma sensação de corpo estranho ocular homolateral<sup>47,48</sup>. As suas características cardinais são a unilateralidade e a resposta terapêutica à indometacina, quando administrada em dose adequada.

Ocorre com maior frequência em mulheres (1,8:1)<sup>48</sup>, tendo início geralmente entre os 20 e os 50 anos de idade, não se conhecendo quaisquer factores precipitantes<sup>47</sup>. Apesar da nomenclatura, existem casos descritos em que os sintomas são remitentes, com dias ou períodos livres<sup>47</sup> e também casos com dor bilateral, embora alguns com clara predominância de um dos lados<sup>47,48</sup>. Embora a sua patogénese seja desconhecida, um recente estudo<sup>49</sup> de tomografia de emissão de positrões revelou activação do hipotálamo posterior contralateral e da protuberância dorsal e mesencéfalo ventrolateral homolaterais à dor, durante crises de hemicrania contínua, sendo que esta activação é bloqueada pela administração de indometacina, e não de placebo.

O diagnóstico diferencial coloca-se em relação a outras cefaleias unilaterais primárias, principalmente a hemicrania paroxística, da qual se distingue pela presença de dor constante e pela escassez de sintomas autonómicos, a cefaleia por abuso de analgésicos (geralmente bilateral sem sintomas autonómicos), a nevralgia supra-orbitária, cefaleia cervicogénea, enxaqueca unilateral persistente, dor facial atípica, disfunção da articulação temporo-mandibular, entre outras<sup>50</sup>. Existem casos descritos de hemicrania contínua secundária a tumor mesenquimatoso da base do crânio<sup>48</sup> e a carcinoma do pulmão<sup>51</sup>.

A indometacina é o fármaco de eleição. A administração inicial deve ser 25 mg 3 vezes/dia que pode ser aumentada para 50 mg 3 vezes/dia, eventualmente mais, até ao máximo de 250 mg/dia<sup>48</sup>. A resposta consiste na resolução absoluta da dor após 1 ou 2 dias de administração da dose eficaz<sup>48</sup>. Alguns doentes toleram a suspensão do fármaco após um período de terapêutica<sup>47,50</sup> mas a maioria requer a sua administração crónica. Outros fármacos com resposta parcial ou completa em alguns casos incluem naproxeno, paracetamol, paracetamol com cafeína, ibuprofeno, piroxicam, aspirina, rofecoxib, dihidroergotamina, metilsergide, corticoides, lamotrigina, gabapentina e carbonato de lítio<sup>48,50,51</sup>.

### Cefaleia persistente diária desde o início

As cefaleias crónicas diárias são uma síndrome que pode ser devida a uma cefaleia secundária com causa não tratável ou de difícil resolução (ex. cefaleia pós-traumática) ou pode evoluir de uma cefaleia primária, quer devido a abuso de analgésicos, quer devido à própria história natural da doença, podendo acontecer na enxaqueca e na cefaleia de tensão<sup>52</sup>. No entanto, existe uma entidade em que as cefaleias são diárias desde o seu início, sem existir uma causa subjacente, abuso de analgésicos ou uma cefaleia prévia que aumente de frequência até ser diária – a cefaleia diária persistente desde o início.

Tipicamente, este tipo de cefaleias é mais frequente em mulheres e, nestas, ocorre mais cedo (segunda ou terceira década), enquanto que nos homens tende a surgir na quinta década de vida<sup>53-55</sup>. No entanto, um estudo recente na população japonesa descreve a sua ocorrência na primeira ou segunda década em ambos os sexos e uma prevalência superior em indivíduos do sexo masculino<sup>56</sup>. Oitenta por cento<sup>54</sup> dos doentes consegue descrever o dia e o momento em que os seus sintomas se iniciaram, sendo que alguns doentes descrevem um crescendo de sintomas nos primeiros dias e outros referem que a cefaleia se mantém idêntica desde o primeiro momento. Em 22 a 54% dos doentes<sup>54,55</sup> há um factor precipitante identificável (síndrome gripal, cirurgia extra-craniana e acontecimento na vida pessoal que condiciona stress, sendo a síndrome gripal geralmente associada com infecção a EBV<sup>55</sup>). É descrita como uma dor bilateral, com frequente localização occipito-nucal, acompanhada de náuseas, fotofobia, sonofobia, cabeça vazia e desconforto cervical. Apesar de alguns autores reportarem uma remissão espontânea de sintomas em 73 a 86% dos doentes<sup>53</sup> ou 66% aos 2 anos de evolução<sup>55</sup>, outros descrevem uma má resposta à terapêutica e cronicidade das queixas. Desconhece-se a verdadeira incidência deste tipo de cefaleias<sup>54</sup> mas um recente estudo italiano reporta que representam 0,8% dos casos seguido em consulta de cefaleias nos últimos 70 meses<sup>55</sup>. Permanece um diagnóstico de exclusão dado as múltiplas etiologias que podem mimetizar estes sintomas.



O diagnóstico diferencial<sup>57</sup> desta entidade inclui situações secundárias (cefaleia por hipotensão do líquido, cefaleia por hipertensão intracraniana, pós-traumática, doença de Lyme, meningite viral, abuso de analgésicos) e situações primárias, tais como a enxaqueca, cefaleia de tensão crônica e a hemicrania contínua.

Não existe terapêutica específica, sendo utilizados empiricamente os fármacos habituais do tratamento profilático das cefaleias diárias intratáveis, tais como dihidroergotamina endovenosa, valproato de sódio, metilprednisolona, sulfato de magnésio endovenoso e neurolépticos (nos centros americanos)<sup>54</sup> ou amitriptilina, valproato de sódio, gabapentina, topiramato e fenilazina (nos centros europeus)<sup>57</sup>. No entanto, a resposta terapêutica é frequentemente incompleta, sendo considerada uma entidade refractária<sup>54,56,57</sup>.

## Bibliografia

- Pareja JA, Ruiz J, de Isla C, al-Sabbab H, Espejo J. Idiopathic stabbing headache (jabs and jolts syndrome). *Cephalalgia* 1996;16:93-6.
- Dangond F, Spierings EL. Idiopathic stabbing headaches lasting a few seconds. *Headache* 1993;33:257-8.
- Martins IP, Parreira E, Costa I. Extratrigeminal ice-pick status. *Headache* 1995;35:107-10.
- The International Classification of Headache Disorders 2.<sup>a</sup> ed. (ICHD-II, 2004). *Cephalalgia* 2004;24(Suppl 1):1-150.
- Symonds, C. Cough Headache. *Brain* 1956;79:557-68.
- Rasmussen BK, Olesen J. Symptomatic and nonsymptomatic headaches in general population. *Neurology* 1992;42:1225-31.
- Pascual J, Iglesias F, Oterino A, Vasquez-Barquero A, Berciano J. Cough, exertional and sexual headaches: an analysis of 72 benign and symptomatic cases. *Neurology* 1996;46:1520-4.
- Jacome D, Michael A, Stamm MD. Malignant cough headache. *Headache* 2004;44:259.
- Britton TC, Gulloff RJ. Carotid artery disease presenting as cough headache. *Lancet* 1986;1:1406-7.
- Smith WS, Messing RO. Cerebral aneurysm presenting as cough headache. *Headache* 1993;33:203-4.
- Raskin NH. The cough headache syndrome: treatment. *Neurology* 1995;45:1784.
- Chen YY, Limg JF, Fuh JL, Chang FC, Cheng HC, Wang SJ. Primary cough headache is associated with posterior fossa crowdedness: A morphometric MRI study. *Cephalalgia* 2004;24:694.
- Lipton RB, Lowenkopf T, Bajwa ZH, et al. Cardiac cephalgia: a treatable form of exertional headache. *Neurology* 1997 Sep;49(3):813-6.
- Diamond S. Prolonged benign exertional headache: its clinical characteristics and response to indomethacin. *Headache* 1982;2:96-8.
- Silbert P, Edis R, Stewart-Wynne EG, Gubbay SS. Benign vascular sexual headache and exertional headache: interrelationships and long term prognosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1991;54:417-21.
- Frese A, Eikermann MD, Schwaag MD, Husstedt LW, Evers S. Headache associated with sexual activity. Demography, clinical features and comorbidity. *Neurology* 2003;61(6):796-800.
- Lance JW. Headaches related to sexual activity. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1991;54:417-21.
- Ostergaard JR, Kraft M. Benign coital headache. *Cephalalgia* 1992;12(6):535-5.
- Porter M, Jankovic J. Benign coital cephalgia. Differential diagnosis and treatment. *Arch Neurol* 1981;38:710-2.
- Akpunona SE, Ahrens J. Sexual headaches: case report, review, and treatment with calcium channel blocker. *Headache* 1991;31:141-5.
- Raskin NH. The hypnic headache syndrome. *Headache* 1988;28:534-6.
- Dodick DW, Mosek AC, Campbell JK. The hypnic ("alarm clock") headache syndrome. *Cephalalgia* 1998;18(3):152-6.
- Newman LC, Lipton RB, Solomon S. The hypnic headache syndrome: a benign headache disorder of the elderly. *Neurology* 1990;40:1904-5.
- Arjona JA, Jiménez-Jiménez FJ, Vela-Bueno A, Tallon-Barranco A. Hypnic headache associated with stage 3 slow wave sleep. *Headache* 2000;40:753-4.
- Dodick DW. Polysomnography in hypnic headache syndrome. *Headache* 2000;40:748-52.
- Evers S, Goadsby PJ. Hypnic headache: clinical features, pathophysiology, and treatment. *Neurology* 2003;60(6):905-9.
- Manni R, Sances G, Terzaghi M, Ghiotto N, Nappi G. Hypnic headache: PSG evidence of both REM- and NREM-related attacks. *Neurology* 2004;62(8):1411-3.
- Pinessi L, Rainero I, Cicolin A, Zibetti M, Gentile S, Mutani R. Hypnic headache syndrome: association of the attacks with REM sleep. *Cephalalgia* 2003;23(2):150-4.
- Martins IP, Gouveia RG. Hypnic headache and travel across time zones: a case report. *Cephalalgia* 2001;21:928-931.
- Peatfield RC, Mendoza ND. Posterior fossa meningioma presenting as hypnic headache. *Headache* 2003;43(9):1007-8.
- Dodick DW, Jones JM, Capobianco DJ. Hypnic headache: another indomethacin-responsive headache syndrome? *Headache* 2000;40:830-5.
- Dodick DW. Thunderclap headache. *Headache* 2000;42:309-15.
- Landtblom AM, Fridriksson S, Boivie J, Hillman J, Johansson J, Johansson I. Sudden onset headache: a prospective study of features, incidence and causes. *Cephalalgia* 2002;22:354-60.
- Brujin SF, Stam J, Kapelle LH. Thunderclap headache as first symptom of cerebral venous sinus thrombosis. CVST Study Group. *Lancet* 1996;348(9042):1623-5.
- Day JW, Raskin NH. Thunderclap headache: symptom of unruptured cerebral aneurysm. *Lancet* 1986;2:1247-8.
- Silbert PL, Mokri B, Schienvink WI. Headache and neck pain in spontaneous internal carotid artery dissection and vertebral artery dissections. *Neurology* 1995;45:1517-22.
- Dodick DW, Widjicks EF. Pituitary apoplexy presenting as a thunderclap headache. *Neurology* 1998;50:510-1511.
- Schievink WI, Wijdicks EF, Meyer FB, Sonntag VK. Spontaneous intracranial hypotension mimicking aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery* 2001;8:513-7.
- Dodick DW, Eross EJ, Drazkowski JF, Ingall TJ, et al. Thunderclap headache associated with reversible vasospasm and posterior leukoencephalopathy syndrome. *Cephalalgia* 2003;23:994-7.
- Linn FHH, Rinkel GJE, Algra A, van Gijn J. Headache characteristics in subarachnoid haemorrhage and benign thunderclap headache. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998;6:791-3.
- Markus HS. A prospective follow-up of thunderclap headache mimicking subarachnoid haemorrhage. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1991;54:1117-8.
- Silberstein SD, Lipton RB, Goadsby PJ, et al. Headache in clinical practice. Oxford England: Isis Medical Media, 1998. p. 21.
- Dodick DW, Brown RD, Britton JW. Non-aneurysmal thunderclap headache with diffuse, multifocal, segmental, and reversible vasospasm. *Cephalalgia* 1999;19:1-6.
- Sturm JW, Macdonell RA. Recurrent thunderclap headache associated with reversible intracerebral vasospasm causing stroke. *Cephalalgia* 2000;20:132-5.
- Treib J, Dobler G, Haass A, et al. Thunderclap headache caused by Erve virus? *Neurology* 1998;50(2):59-11.
- Sjaastad O, Spierings ELH. "Hemicrania continua": another headache absolutely responsive to indomethacin. *Cephalalgia* 1984;4:65-70.
- Gordini C, Antonaci F, Stovner LJ, Schrader H, Sjaastad O. "Hemicrania continua": a clinical review. *Headache* 1991;31:20-6.
- Newman LC, Lipton RB, Solomon S. Hemicrania continua: ten new cases and a review of the literature. *Neurology* 1994;44:2111-4.
- Matharu MS, Cohen AS, McGonigle DJ, Ward N, Frackowiak RS, Goadsby PJ. Posterior hypothalamic and brainstem activation in hemicrania continua. *Headache* 2004;44:747-61.
- Pareja JA, Antonaci F, Vicent M. The hemicrania continua diagnosis. *Cephalalgia* 2001;21:940-6.
- Dodick D. Hemicrania continua: diagnostic criteria and nosological status. *Cephalalgia* 2001;21:896-872.
- Silberstein SD, Lipton RB, Solomon S, Mathew NT. Classification of daily and near daily headaches: proposed revisions to the IHS criteria. *Headache* 1994;34:1-7.
- Vanast WJ. New daily persistent headaches. Definition of a benign syndrome. *Headache* 1986;26:317.
- Li D, Rozen TD. The clinical characteristics of new daily persistent headache. *Cephalalgia* 2002;22:66-9.
- Meineri P, Torre E, Rota E, Grasso E. New daily persistent headache: clinical and serological characteristics in a retrospective study. *Neurol Sci* 2004;25:S281-2.
- Takese Y, Nakano M, Tatsumi C, Matsuyama T. Clinical features, effectiveness of drug based treatment and prognosis of new daily persistent headache (NDPH): 30 cases in Japan. *Cephalalgia* 2004;24:955-9.
- Goadsby PJ, Boes C. New daily persistent headache. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002;72(Suppl II):ii6-ii9.