

■ EDITORIAL

Material for daily practice – and for reflection
Material para a prática diária – e para reflexão

■ ORIGINAL ARTICLES

Latin American Consensus Guidelines for the Treatment of Chronic Migraine
Consenso Latino-Americano para as Diretrizes de Tratamento da Migrânea Crônica

Latin American Consensus Guidelines for the Treatment of Chronic Migraine
Consenso Latinoamericano para las Directrices de Tratamiento de la Migraña Crónica

PRACTICE and ICPC-2 in the approach of patients affected by chronic daily headache
PRACTICE e ICPC-2 na abordagem de pacientes acometidos por cefaleia crônica diária

■ VIEWS AND REVIEWS

Review of major risk factors for chronic migraine
Revisão dos principais fatores de risco para cronificação do enxaqueca

Cluster headache and the hypothalamus – causal relationship or epiphenomenon?
A cefaleia em salvas e o hipotálamo – relação causal ou epifenômeno?

■ SHORT COMMUNICATIONS

- Headache type and aspects of reproductive life in young women
- Avaliação do equilíbrio, agilidade e presença de tontura em pacientes com migrânea com e sem aura
- Qualidade de vida e incapacidade relacionada à saúde de crianças com migrânea
- O que motiva o paciente a procurar assistência médica por cefaleia?
- As crises de cefaleia podem ter duração realmente menor que duas horas na infância e na adolescência? Análise crítica prospectiva dos critérios diagnósticos da ICHD II
- Decúbito como fator agravante da cefaleia na crise migranosa
- Migrânea durante a gestação – perfil clínico
- Análise do tempo de profilaxia da migrânea
- Raciocínio não verbal, funções motoras e praxia construtiva em crianças com migrânea: um estudo controlado
- Visual attention in children with migraine: the importance of prophylaxis
- Headache complaints increase the risk for temporomandibular disorder among Brazilian adolescents: A population-based study
- Sleep bruxism, painful temporomandibular disorders, and self reported headache in a sample population of adolescents
- Fiber-type composition, fiber diameter and capillary density of the human jaw muscles
- Prevalência de disfunção temporomandibular em pacientes com hemofilia

Headache Medicine



SOCIEDADE BRASILEIRA DE CEFALÉIA
Brazilian Headache Society

Headache Medicine

ISSN 2178-7468

Scientific Publication of the Brazilian Headache Society
Volume 3 Number 4 October/November/December 2012

CONTENTS

EDITORIAL

- Material for daily practice – and for reflection 149
Material para a prática diária – e para reflexão
Fernando Kowacs & Marcelo Moraes Valença

ORIGINAL ARTICLES

- Consenso Latino-Americano para as Diretrizes de Tratamento da Migrânea Crônica 150
Latin American Consensus Guidelines for the Treatment of Chronic Migraine
Alex Rodrigo Espinoza Giacomozzi, Alexander Parajeles Vindas, Ariovaldo Alberto da Silva Junior, Carlos Alberto Bordini, Carlos Frederico Buonanno, Célia Aparecida de Paula Roesler, Cláudio Manoel Brito, Cristina Perez, Deusvenir de Souza Carvalho, Djacir Dantas Pereira de Macedo, Elcio Juliato Piovesan, Elder Machado Sarmento, Eliana Meire Melhado, Eliana Meire Melhado, Fabíola Dach Éckeli, Fernando Kowacs, Fidel Sobrino, Getúlio Daré Rabello, Grisel Rada, Jano Alves de Souza, Juan Carlos Durán, Juana Rosa Casanovas, Leandro Cotoni Calia, Luis Roberto Partida Medina, Luiz Paulo de Queiroz, Marcelo Cedrinho Ciciarelli, Marcelo Moraes Valença, Maria Cusicanqui, Maria Karina Velez Jimenez, Maria Tereza Goycochea, Mário Fernando Prieto Peres, Mario Victor Fuentealba Sandoval, Maurice Borges Vincent, Michel Volcy Gomes, Mónica Diez, Nayeska Aranaga, Nelson Barrientos, Pedro André Kowacs, Pedro Ferreira Moreira Filho
- Consenso Latinoamericano para las Directrices de Tratamiento de la Migraña Crónica 162

- PRACTICE e ICPC-2 na abordagem de pacientes acometidos por cefaleia crônica diária 173
PRACTICE and ICPC-2 in the approach of patients affected by chronic daily headache
Rafael de Tasso Almada Picardi, Ariovaldo Alberto da Silva Júnior, Ruth Borges Dias, Enio Rodrigues da Silva, Paulo de Tasso Almada Picardi, Fidel Castro Meira, Vanessa Vilela Caires, Frederico Siqueira Araújo, Nelson Morozini Júnior, Anna Carolina Gelini, Bianca Wilke Carvalho, Bruna Sobreira Britto, Camila Catizani Alvin, Camila Marcondes dos Santos, Carla Caroline Barreto Cunha, Carla Cassiana Souza Bueno, Francine Luiza Seganfredo, Jane Carolina Guimarães, Larissa Figueirêdo Carvalho, Laura Campos Egídio, Luiz Paulo Nunes Ferreira Tomaz, Marcelo Vassalo Visciani, Márcia Andrea Coutinho Mattos, Maria Rita de Souza Costa, Mariella Perraro Martins, Patrícia Bernardes Silva, Rômulo de Carvalho Quadros Barros, Thays Marchi

VIEWS AND REVIEWS

- Revisão dos principais fatores de risco para cronificação da enxaqueca 181
Review of major risk factors for chronic migraine
Carlos Alberto da Silva de Jesus, Mario Fernando Prieto Peres
- Cluster headache and the hypothalamus – causal relationship or epiphenomenon? 188
A cefaleia em salvas e o hipotálamo – relação causal ou epifenômeno?
Dagny Holle, Mark Obermann

SHORT COMMUNICATIONS

- Headache type and aspects of reproductive life in young women 198
Eliana Meire Melhado, Andressa Regina Galego, João Paulo Galdezzani, Luiz Paulo de Queiroz, Marcelo Eduardo Bigal
- Avaliação do equilíbrio, agilidade e presença de tontura em pacientes com migrânea com e sem aura 200
Carvalho GF, Gonçalves MC, Florêncio LL, Dach F, Ferreira KS, Chaves TC, Speciali JG, Bevilaqua-Grossi D.
- Qualidade de vida e incapacidade relacionada à saúde de crianças com migrânea 203
Gabriela Natália Ferracini, Fabíola Dach, José Geraldo Speciali

O que motiva o paciente a procurar assistência médica por cefaleia?	206
<i>Pedro Augusto Sampaio Rocha Filho, Líliliana Raulino Gonçalves, José de Ribamar Coutinho Junior</i>	
As crises de cefaleia podem ter duração realmente menor que duas horas na infância e na adolescência? Análise crítica prospectiva dos critérios diagnósticos da ICHD II	207
<i>Márcia M. F. Lima, Luis C. Martin</i>	
Decúbito como fator agravante da cefaleia na crise migranosa	208
<i>Juliana P. Macci, Carolina P. Jabarra, Mayara C. M. Teles, Gustavo de F. Ferreira, Jano Alves de Souza, Pedro Ferreira Moreira Filho</i>	
Migrânea durante a gestação – perfil clínico	210
<i>Mauro Eduardo Jurno, Dilermando Fazito de Rezende, Érica Cristina de Almeida Pereira, Gustavo Henrique Souza Rocha, Janaine Coelho, Laiza de Castro Alvarenga, Naiana Ribeiro Borges</i>	
Análise do tempo de profilaxia da migrânea	211
<i>Raimundo P. Silva-Néto, K.J. Almeida, Marcelo Moraes Valença</i>	
Raciocínio não verbal, funções motoras, e praxia construtiva em crianças com migrânea: um estudo controlado	213
<i>Andréa Regina Correa Moutran, Rosely Aparecida Pereira, Leonardo Vaz, Thaís Rodrigues Villa, Deusvenir de Souza Carvalho</i>	
Visual attention in children with migraine: the importance of prophylaxis	215
<i>Thaís Rodrigues Villa, Andréa Regina Correa Moutran, Alberto Alain Gabbai, Deusvenir de Souza Carvalho</i>	
Headache complaints increase the risk for temporomandibular disorder among Brazilian adolescents: A population-based study	217
<i>Ana L. Franco, Giovana Fernandes, Daniela Gonçalves, Cinara Camparis, Richard Ohrbach</i>	
Sleep bruxism, painful temporomandibular disorders, and self reported headache in a sample population of adolescents	220
<i>Giovana Fernandes, Ana L. Franco, Fernanda Bonafé, Daniela Gonçalves, Cinara Camparis</i>	
Fiber-type composition, fiber diameter and capillary density of the human jaw muscles	222
<i>Thatiana B. Guimarães, Mariana B.F. Cabrini, A. Wakamatsu, Antônio S. Guimarães, Suely K.N. Marie</i>	
Prevalência de disfunção temporomandibular em pacientes com hemofilia	225
<i>Thatiana B. Guimarães, Mariana B. F. Cabrini, Sonia M. B. Guimarães, Antônio S. Guimarães, Camila Q. Leite Sandra V. Antunes, Luis G. Alonso</i>	
ACKNOWLEDGEMENTS TO OUR REFEREES 2012	227
INFORMATION FOR AUTHORS	228
COVER: The illustration on the cover was done by Marcelo Valença: The colours of a live human brain.	

Headache Medicine

Scientific Publication of the Brazilian Headache Society

Editors-in-Chief

Fernando Kowacs
Marcelo Moraes Valença

Past Editors-in-Chief

Edgard Raffaelli Júnior (1994-1995)
José Geraldo Speciali (1996-2002)
Carlos Alberto Bordini (1996-1997)
Abouch Valenty Krymchantowsky (2002-2004)
Pedro André Kowacs and Paulo H. Monzillo (2004-2007)

Editors Emeriti

Eliova Zukerman, São Paulo, SP
Wilson Luiz Sanvito, São Paulo, SP

International Associate Editors

Cristana Peres Lago, Uruguai
Gregorio Zlotnik, Canadá
Isabel Luzeiro, Portugal
José Pereira Monteiro, Portugal
Kelvin Mok, Canadá
Marcelo Bigal, USA
Nelson Barrientos Uribe, Chile

Editorial Board

Abouch Valenty Krymchantowski, Rio de Janeiro, RJ
Alan Chester F. Jesus, Aracaju, SE
Ana Luisa Antoniazzi, Ribeirão Preto, SP
Ariovaldo A. Silva Junior, Belo Horizonte, MG
Carla da Cunha Jevoux, Rio de Janeiro, RJ
Carlos Alberto Bordini, Batatais, SP
Celia P. Roesler, São Paulo, SP
Claudia Tavares, Belo Horizonte, MG
Cláudio M. Brito, Barra Mansa, RJ
Daniella de Araújo Oliveira, Recife, PE
Deusvenir de Sousa Carvalho, São Paulo, SP
Djagir D. P. Macedo, Natal, RN
Élcio Juliato Piovesan, Curitiba, PR
Elder Machado Sarmiento, Barra Mansa, RJ
Eliana Meire Melhado, Catanduva, SP
Fabiola Dach, Ribeirão Preto, SP
Fabiola Lys Medeiros, Recife, PE

Hugo André de Lima Martins, Recife, PE
Jano Alves de Sousa, Rio de Janeiro, RJ
João José F. Carvalho, Fortaleza, CE
Joaquim Costa Neto, Recife, PE
José Geraldo Speciali, Ribeirão Preto, SP
Luis Paulo Queiróz, Florianópolis, SC
Marcelo C. Ciciarelli, Ribeirão Preto, SP
Marcelo Rodrigues Masruha, Vitória, ES
Marcos A. Arruda, Ribeirão Preto, SP
Mario Fernando Prieto Peres, São Paulo, SP
Maurice Vincent, Rio de Janeiro, RJ
Pedro A. S. Rocha Filho, Recife, PE
Pedro Ferreira Moreira Filho, Rio de Janeiro, RJ
Pedro André Kowacs, Curitiba, PR
Raimundo Silva-Néto, Teresina, PI
Renan Domingues, Vitória, ES
Renata Silva Melo Fernandes, Recife, PE

Headache Medicine

ISSN 2178-7468

Jornalista responsável: Ana Carneiro Cerqueira – Reg. 23751 DRT/RJ

A revista *Headache Medicine* é uma publicação de propriedade da Sociedade Brasileira de Cefaleia, indexada no Latindex e no Index Scholar, publicada pela Trasso Comunicação Ltda., situada na cidade do Rio de Janeiro, na Av. N. Sra. de Copacabana, 1059 sala 1201- 22060-001 - Copacabana - Rio de Janeiro-RJ - Tel.: (21) 2521-6905 - Email: trasso@trasso.com.br - site: www.trasso.com.br. Os manuscritos aceitos para publicação passam a pertencer à Sociedade Brasileira de Cefaleia e não podem ser reproduzidos ou publicados, mesmo em parte, sem autorização da HM & SBCe. Os artigos e correspondências deverão ser encaminhados para a HM através de submissão on-line, acesso pela página www.sbcce.med.br - caso haja problemas no encaminhamento, deverão ser contatados o webmaster, via site da SBCe, a Sra. Josefina Toledo, da Trasso Comunicação ou a Sra. Magda Santos, da SBCe, ou os editores (mmvalenca@yahoo.com.br ou fernandokowacs@gmail.com). Tiragem: 1.000 exemplares. Distribuição gratuita para os membros associados, bibliotecas regionais de Medicina e faculdades de Medicina do Brasil, e sociedades congêneres. Publicidade: Paulo Carneiro



Sociedade Brasileira de Cefaleia – SBCe
filiada à International Headache Society – IHS

Av. Pres. Vargas, 2001 sl. 125- Jd. América - Ribeirão Preto-SP – 14020-260 - Tel: + (16) 3289-3143
Secretaria executiva: Sra. Luana C. Pereira – www.SBCe.med.br - secretaria2@sbcefaeia.com

Diretoria Biênio 2012/2014

Presidente
Marcelo C. Ciciarelli

Secretário
Pedro André Kowacs

Tesoureiro
Mauro Jurno

Departamento Científico
*Mário P. Peres, Luis Paulo Queiróz, Eliova Zukerman,
Marcelo Ciciarelli, Pedro André Kowacs,
José Geraldo Speciali, Eliana Melhado*

Editores de Headache Medicine
Fernando Kowacs & Marcelo Moraes Valença

Comitês
Comitê de Dor Oro-Facial
Renata Campi e Renata Fernandes

Comitê de Cefaleia na Infância
Thais Rodrigues Villa

Comitê de Leigos
*João José de Freitas Carvalho (coordenador)
Jerusa Alecrim Andrade, Célia Roesler, Ana Antoniazzi,
Patrícia Peixoto e Claudia Tavares*

Delegado junto à IHS
Pedro André Kowacs

Delegado junto à ASOLAC
Elder Machado Sarmento

Responsável pelo Portal SBCe
Marco Antônio Arruda

Representante junto à SBED
José Geraldo Speciali

Asociación Latinoamericana de Cefalea – ASOLAC
Diretoria Biênio 2012-2014

Presidente
Carlos Federico Buonanotte

Vicepresidente
Michel Volcy

Secretário
Alex Espinosa

Material for daily practice – and for reflection

In the last 2012 issue, *Headache Medicine* brings – in both Portuguese and Spanish versions – the Latin American Consensus Guidelines for the Treatment of Chronic Migraine, which resulted from the efforts of a group of Latin American headache doctors, belonging to their national societies under the aegis of ASOLAC.

Chronic migraine is also addressed by Jesus and Peres, who reviewed the factors that lead to migraine chronification and, in an original paper, by Picardi and others, who describe the use of primary health care scales – PRACTICE and ICPC-2 – in the care of chronic daily headache patients.

Finally, we emphasize the presence of one more paper from the Essen group, this time a very interesting critical review on the role of hypothalamic activation on the generation of cluster headache attacks.

Have a good read!

Material para a prática diária – e para reflexão

Na última edição de 2012, *Headache Medicine* traz – em português e em espanhol – o Consenso Latino-Americano para as Doenças de Tratamento da Migrânea Crônica, resultado do esforço de um grupo de clínicos latino-americanos pertencentes às sociedades nacionais, reunidas sob a égide da ASOLAC.

A migrânea crônica também é abordada em um artigo de revisão sobre fatores de cronificação, de Jesus e Peres, e em um trabalho original, de Picardi e colaboradores, sobre a aplicação de escalas utilizadas em atenção primária à saúde – PRACTICE e ICPC-2 – no atendimento de pacientes com cefaleia crônica diária.

Ressaltamos, por fim, a presença de mais um artigo proveniente do grupo de Essen, desta vez uma interessante revisão crítica sobre o papel da ativação hipotalâmica na gênese das crises de cefaleia em salvas.

Boa leitura!

Fernando Kowacs & Marcelo Moraes Valença

Consenso Latino-Americano para as Diretrizes de Tratamento da Migrânea Crônica

Latin American Consensus Guidelines for the Treatment of Chronic Migraine

Giacomozzi AR, Vindas AP, da Silva Junior AA, Bordini CA, Buonanotte CF, Roesler CA, Brito CM, Perez C, Carvalho DS, Macedo DD, Piovesan EJ, Sarmiento EM, Melhado EM, Éckeli FD, Kowacs F, Sobrino F, Rabello GD, Rada G, Souza JA, Casanovas JR, Durán JC, Calia LC, Medina LR, Queiroz LP, Ciciarelli MC, Valença MM, Cusicanqui M, Jimenez MK, Goycochea MT, Peres MF, Sandoval MV, Vincent MB, Gomes MV, Diez M, Aranaga N, Barrientos N, Kowacs PA, Moreira Filho PF

Consensus Latino-Americano para as Diretrizes de Tratamento da Migrânea Crônica. *Headache Medicine*. 2012;3(4):150-61

INTRODUÇÃO

A Classificação Internacional das Cefaleias é o resultado de um esforço grandioso para elaborar um sistema taxonômico das diferentes condições que ocorrem com cefaleia, estando nela catalogadas mais de 200 condições mórbidas em sua segunda edição (International Headache Classification [ICHD-II], 2004).⁽¹⁾

De maneira simplificada, pode-se dividir as cefaleias em três grupos:

- 1) Cefaleias primárias: condições cujos mecanismos são eminentemente neuroquímicos;
- 2) Cefaleias secundárias ou "atribuídas a": quando há um mecanismo bem determinado passível de provocá-la, como cefaleia atribuída à meningite bacteriana;
- 3) Neuralgias cranianas.

A migrânea (ou enxaqueca) é o exemplo típico de cefaleia primária. Trata-se de uma afecção neurológica recorrente, por vezes progressiva e altamente prevalente. Tipicamente, a crise de migrânea se caracteriza por cefaleia de intensidade moderada a forte, predominante em um dos lados da cabeça, com caráter pulsátil e que piora com os esforços físicos. Frequentemente, associa-se a náusea, vômitos, fotofobia e fonofobia. As pessoas afetadas devem apresentar exames físico e neurológico normais.

O termo crônica é usado na ICHD-II em três situações distintas:

- a) Para se referir à cefaleia que persiste por um período de tempo superior a três meses do evento ou da resolução do processo que a originou (por exemplo, cefaleia pós-traumática crônica);
- b) Para designar cefaleias que perduram por um período de tempo maior que o convencionado para categorizar uma dada cefaleia como episódica (por exemplo, cefaleia em salvas crônica);
- c) Quando a cefaleia está presente em 15 ou mais dias por mês, por mais de três meses. Essa é a acepção do termo crônica em migrânea crônica.

A migrânea crônica é uma condição com prevalência significativa em todo o mundo, com alto impacto socioeconômico e seu manuseio tem desafiado os neurologistas. Os avanços na compreensão de seus mecanismos e das condições a ela associadas, bem como nas novas terapêuticas, têm sido rápidos e importantes, fato que motivou a Sociedade Latino-Americana e a Sociedade Brasileira de Cefaleia a elaborar o presente consenso.

EPIDEMIOLOGIA

De acordo com os dados da Organização Mundial da Saúde (OMS) (World Health Organization, 2011, Geneva), a cefaleia representa um dos motivos mais fre-

quentes de consultas médicas, constando-se a migrânea entre as vinte doenças mais incapacitantes.⁽²⁾ Essa modalidade de cefaleia apresenta prevalência anual entre 3% e 24,6% da população mundial, e um trabalho recente refere que a prevalência pode chegar até a 27,5%.⁽³⁾ Na América Latina, o sexo masculino é afetado em uma faixa entre 2,9% e 7,8%, e o feminino, entre 10,1% e 17,4%.

Em 1994, foi publicado o conceito de cefaleia crônica diária como um grupo heterogêneo de cefaleias primárias com duração mínima de quatro horas diárias e ocorrência em 15 ou mais dias por mês, durante os últimos três meses. Entre as cefaleias crônicas diárias, foram incluídas a cefaleia do tipo tensional crônica, a migrânea transformada, a cefaleia diária de início recente e a hemibrânquia contínua, destacando-se migrânea transformada como a principal causa. Em 2004, foi publicada a segunda edição da Classificação Internacional de Cefaleias (ICHD-II), que introduz o termo "migrânea crônica", cujos critérios de diagnósticos foram modificados em 2006, sendo também motivos de discussão. A falta de unificação desses critérios dificulta os estudos epidemiológicos.

De acordo com a OMS, a prevalência anual de cefaleia crônica diária é de 1,7% a 4% da população adulta, representando a migrânea crônica aproximadamente a metade dos casos. Em revisões sistemáticas de estudos populacionais mundiais, a prevalência de migrânea crônica oscila entre 0,9% e 5,1%.^(4,5)

Na América Latina, os estudos epidemiológicos sobre a migrânea crônica realizados revelaram as seguintes prevalências: 5,12% (Brasil), 6,9% (Cuba) e 7,76% (Colômbia) (evidências B e C). Não existem estudos de incidência na América Latina.

De acordo com estudos realizados nos Estados Unidos, a prevalência da migrânea crônica em adolescentes oscila entre 0,76% e 1,48%. Para a América Latina, não existem dados para esse grupo populacional.

Aproximadamente 50% das pessoas com cefaleia se automedicam (OMS) e um problema frequente é o uso excessivo de medicamentos sintomáticos, cujos critérios diagnósticos estão definidos pela International Headache Society (IHS).⁽¹⁾ Os trabalhos publicados informam prevalência aproximada de 1,4% de cefaleia atribuída a uso excessivo de medicamentos na população geral, e em centros especializados essa porcentagem aumenta para 30% a 50%.^(6,7) Em pacientes com migrânea crônica, entre 31% e 69% apresentam

uso excessivo de medicamentos.⁽⁴⁾ Em centros especializados da América Latina relatam-se entre 55% e 70%.⁽⁸⁾

A história natural de migrânea crônica revela que 26,1% retornam à condição de migrânea episódica, 33,9% persistem como migrânea crônica e 40% fazem uma transição contínua entre as formas episódica e crônica.⁽⁹⁾ A taxa de conversão de migrânea crônica para episódica aumenta com a idade, variando, no sexo feminino, de 1,7% (20 anos) a 7,1% (60 anos); no sexo masculino, a variação é de 4,2% (20 anos) a 8,3% (60 anos).

Em comparação com a migrânea episódica, a forma crônica proporciona maiores incapacidade, impacto na qualidade de vida, utilização do sistema de saúde e número de comorbidades.⁽¹⁰⁾

Por paciente, estima-se o custo direto anual da migrânea crônica em US\$4.144,00 e US\$1.883,00, respectivamente, para os sistemas de saúde dos Estados Unidos e do Canadá. Os correspondentes custos para os pacientes com migrânea episódica são de US\$1.533,00 e US\$687,00. Não se dispõem de dados para a América Latina.⁽¹¹⁾

Cabe mencionar que há importantes barreiras à investigação e ao manejo das cefaleias em todos os níveis, com falta de políticas governamentais, pouca repercussão das informações nas instâncias de tomada de decisão, subnotificação do impacto socioeconômico dessas doenças aos sistemas de saúde e treinamento insuficiente para os estudantes de graduação e pós-graduação (World Health Organization, 2011, Geneva).⁽²⁾

EVOLUÇÃO NO CONCEITO DE MIGRÂNEA CRÔNICA A PARTIR DA CEFALEIA CRÔNICA DIÁRIA

A cefaleia crônica diária é um termo descritivo que engloba diferentes tipos de cefaleias, as quais se caracterizam por sintomas que se apresentam, pelo menos, 15 dias por mês durante mais de três meses, com duração mínima de quatro horas por dia, na ausência de doenças orgânicas.^(12,13)

A migrânea crônica é uma doença incapacitante. Tentou-se classificá-la por meio de diversos nomes: cefaleia mista crônica,⁽¹⁴⁾ migrânea transformada,^(13,15) e migrânea crônica.^(1,16) Atualmente, a Sociedade Internacional de Cefaleias a define conforme mostra a Tabela 1.

Tabela 1. Critérios de diagnóstico de migrânea crônica⁽¹⁶⁾

- A. Cefaleia que ocorre em 15 ou mais dias por mês, por um período superior a três meses
- B. Diagnóstico prévio de migrânea episódica sem aura
- C. Mais de oito dias por mês: cefaleia com critérios de migrânea ou alívio da cefaleia com triptanas ou ergóticos
- D. Sem uso excessivo de analgésicos

Cefaleia atribuída ao uso excessivo de drogas até a classificação atual

A cefaleia atribuída ao uso excessivo de medicamentos analgésicos ou antimigranosos é uma cefaleia secundária do tipo crônico. Resulta da interação entre o agente terapêutico e a suscetibilidade do paciente.

Até 2004, referia-se a esse problema como "cefaleia de rebote". A classificação da IHS (2004) incluiu o item "cefaleia atribuída ao uso excessivo de medicamento", que tem entre os critérios de diagnósticos o consumo excessivo regular por mais de três meses de um ou mais medicamentos que podem ser ingeridos para o tratamento agudo ou sintomático da cefaleia. Nessa ocasião, estabeleceram-se critérios para o uso excessivo de medicação e a obrigatoriedade da melhora da cefaleia, dentro de dois meses a partir da suspensão da medicação utilizada em excesso para que se possa firmar o diagnóstico de migrânea crônica.⁽¹⁾

A partir de 2006, propôs-se o estabelecimento do diagnóstico no momento da consulta, eliminando o critério anterior.⁽¹⁶⁾ O paciente acentua sua cefaleia enquanto estiver fazendo uso excessivo de analgésicos (Tabela 2).

Na prática clínica, observou-se que a migrânea crônica pode apresentar-se com ou sem uso excessivo de medicação.

Tabela 2. Critérios de cefaleia atribuída ao uso excessivo de medicação para diversas substâncias de acordo com a ICHD-II⁽¹⁾

- A. Cefaleia que ocorre em 15 ou mais dias por mês
- B. Consumo regular de um ou mais medicamentos para o tratamento sintomático agudo, definidos nos seguintes subtipos:
 1. Analgésicos comuns não combinados: ingestão, pelo menos, em 15 dias por mês durante, no mínimo, três meses
 2. Ergotamina, triptanas, opiáceos ou analgésicos combinados: ingestão, pelo menos, em dez dias por mês durante, no mínimo, um período de três meses
- C. A cefaleia foi desenvolvida ou piorou significativamente durante o período de uso excessivo

Mecanismos

A cronificação da migrânea é um processo gradual. As crises evoluem de esporádicas a frequentes e, finalmente, para diárias ou quase diárias. Esse mecanismo é bidirecional, podendo haver remissões espontâneas ou induzidas. Esse fenômeno apresenta alterações clínicas, funcionais e estruturais.^(17,18)

O mecanismo fisiopatológico da migrânea crônica ainda não foi estabelecido com certeza. Provavelmente, é um distúrbio de fatores múltiplos, tendo a participação de mais de um nível do sistema nervoso. A hipersensibilidade central do complexo trigêmeo-vascular⁽¹⁹⁻²¹⁾ aumenta a excitabilidade ou reduz os mecanismos inibidores da dor. A alta frequência de crises de migrânea e a suscetibilidade genética, entre outros fatores como as comorbidades, favorecem esse mecanismo fisiopatológico.

COMORBIDADES

Comorbidade é a ocorrência, em um mesmo paciente, de duas ou mais condições em uma frequência maior do que a esperada pelo acaso.

Há evidências de comorbidade entre a migrânea e as condições mencionadas a seguir.

Doenças cerebrovasculares

As lesões isquêmicas subclínicas na circulação posterior são mais frequentes em pacientes com migrânea, principalmente com aura.⁽²²⁾ Além disso, os acidentes vasculares encefálicos (AVEs) isquêmicos e a migrânea estão associados.⁽²³⁾ O AVE isquêmico é mais prevalente na migrânea crônica do que na população geral; comparativamente, a migrânea episódica apresenta maior comorbidade com AVE isquêmico do que a migrânea crônica.⁽²⁴⁾ A migrânea crônica também significativamente se associa menos à história familiar de AVE do que a migrânea episódica.⁽²⁵⁾

Doenças cardiovasculares

A migrânea, particularmente a com aura, associa-se à maior incidência de infarto do miocárdio e à claudicação vascular.⁽²⁶⁾ Não há dados na literatura que demonstrem a associação entre doenças cardiovasculares e migrânea crônica. Os primeiros trabalhos sugeriram a associação entre migrânea e forame oval patente,⁽²⁷⁾ porém isso não foi confirmado em estudos subseqüentes.⁽²⁸⁾ Inexistem trabalhos específicos sobre associação de forame oval patente e migrânea crônica.

Transtornos psiquiátricos

Os transtornos do humor, de ansiedade e a migrânea são condições comórbidas.⁽²⁹⁾ Há poucos trabalhos sobre a comorbidade entre a migrânea crônica e a depressão. Tanto na população geral quanto naqueles que procuram clínicas especializadas, a migrânea crônica revelou comorbidade com depressão maior, distímia, transtorno bipolar, transtorno de ansiedade generalizada, transtorno obsessivo-compulsivo, somatizações e fobias.⁽³⁰⁾ Um estudo sugere falta de associação entre migrânea crônica e transtorno obsessivo-compulsivo.⁽²⁴⁾

Outros transtornos neurológicos

Há evidências de comorbidade entre a migrânea episódica e outras condições neurológicas,⁽²⁴⁾ como epilepsia,⁽³¹⁾ síndrome de Ménière, vertigem paroxística posicional benigna, cinetose⁽³²⁾ e esclerose múltipla.⁽³³⁾ Com relação à migrânea crônica e epilepsia, um estudo revelou não haver comorbidade.⁽³¹⁾ Inexistem trabalhos relativos à migrânea crônica e às demais condições neurológicas.

Outras enfermidades

A migrânea crônica é comórbida com hipertensão arterial sistêmica, hiperlipidemia, sinusite, asma, enfisema pulmonar, úlcera péptica, insônia e fibromialgia.^(24,34,35) A síndrome do intestino irritável apresenta comorbidade com migrânea,⁽³⁶⁾ mas não há dados disponíveis quanto à associação com migrânea crônica. A relação entre cefaleias e disfunção temporomandibular é controversa, embora se descreva comorbidade com migrânea.^(37,38)

Fatores de risco

Os fatores de risco para a cronificação da migrânea dividem-se em:

- não modificáveis (ou não facilmente modificáveis): incluem idade, sexo feminino, etnia branca, fatores genéticos e baixos níveis educacional e socioeconômico;
- modificáveis (descritos a seguir).

a) Frequência das crises

Quanto maior a frequência das crises de migrânea, maior o risco de cronificação. Comparados a pacientes com zero a quatro dias de cefaleia por mês, os pacientes com cinco a nove dias têm seis vezes mais chance de desenvolver cefaleia crônica diária, incluindo migrânea crônica. Os pacientes com dez a 14 dias de cefaleia apresentam um risco vinte vezes maior.⁽³⁹⁾

b) Uso excessivo de medicação analgésica

O risco para desenvolver migrânea crônica é 19 vezes maior nos pacientes que usam excessivamente medicações analgésicas, quando comparados àqueles que não o fazem.⁽³⁹⁾ Os medicamentos utilizados no tratamento agudo da migrânea apresentam diferentes potenciais para induzir a cronificação; os opioides e barbituratos, independentemente da frequência de uso, elevam esse risco. Por outro lado, a utilização controlada de triptanas (menos de dez dias ao mês) não mostrou potencial de cronificação significativo. Os anti-inflamatórios não hormonais (menos de dez dias ao mês) se associam à redução do risco de cronificação da migrânea.⁽⁴⁰⁾

c) Obesidade

O índice de massa corporal igual ou superior a 30 é um fator de risco para o desenvolvimento de cefaleia crônica diária.⁽⁴¹⁾ A razão de probabilidade de evolução para migrânea crônica é 1,4 em pacientes com sobrepeso, 1,7 em obesos e 2,2 em obesos mórbidos, comparados àqueles com peso normal.⁽⁴²⁾

d) Ronco

O ronco é duas vezes mais prevalente em pacientes com cefaleia crônica diária, quando comparado àqueles com cefaleia episódica, sendo, possivelmente, um fator de risco independente para a progressão.⁽⁴³⁾ Não há dados específicos disponíveis para migrânea crônica.

e) Consumo de cafeína

O consumo de cafeína na dieta em quantidade superior a 241 mg/dia revelou-se um fator de risco moderado para a transformação de cefaleia episódica em crônica em mulheres abaixo de 40 anos. Além disso, demonstrou-se que pacientes com cefaleia crônica diária consomem mais analgésicos contendo cafeína do que aqueles com cefaleia episódica, especialmente mulheres abaixo de 40 anos de idade e migranosos.⁽⁴⁴⁾ Não há dados específicos disponíveis sobre a migrânea crônica.

f) Comorbidades psiquiátricas e eventos estressantes

A migrânea crônica é três vezes mais frequente em pacientes com ansiedade e depressão quando comparados àqueles sem comorbidade psiquiátrica.⁽⁴⁵⁾ A migrânea crônica também se demonstrou mais frequente em pacientes que apresentaram importantes mudanças de vida no último ano, como separação, perdas financeiras e de familiares.⁽⁴⁶⁾

POSSÍVEIS CIRCUNSTÂNCIAS QUE SUGEREM A INTERNAÇÃO DO PACIENTE MIGRANOSO

Eventualmente, o paciente com migrânea crônica pode necessitar de internação hospitalar. As circunstâncias para admissão do paciente podem estar relacionadas com o tratamento da própria doença, suas complicações, efeitos adversos de medicamentos e doenças associadas. A hospitalização também pode ser feita para a reavaliação diagnóstica.

As recomendações a seguir são baseadas em normas de boas práticas clínicas.

Situações para considerar internação hospitalar:

- Falta de resposta ao tratamento apropriado, em regime ambulatorial.
- Histórico de atendimentos frequentes em unidade de emergência.
- Estado migranoso ou crise refratária ao tratamento agudo na unidade de emergência.
- Náusea intensa, vômitos ou diarreia ocasionando desidratação, distúrbio hidroeletrólítico e/ou impedindo o tratamento por via oral. Deve-se dar atenção especial em condições como gravidez, puerpério, insuficiência renal crônica, cardiopatia isquêmica grave e arritmias.
- Alteração dos dados vitais hemodinâmicos (pressão arterial e frequência cardíaca) e respiratórios (frequência respiratória e saturação de O₂).
- Necessidade de interromper o uso excessivo de medicamentos sintomáticos (analgésicos e antimigranosos agudos) e o tratamento de manifestações relacionadas à toxicidade e/ou fenômenos de dependência/rebote que não possam ser manejados com segurança em regime ambulatorial (tratamento parenteral e/ou monitoramento intensivo de sintomas).
- Crises epilépticas subentrantes ou *status epilepticus*, reações alérgicas graves, insuficiência renal ou hepática, plaquetopenia, sangramento, insuficiência vascular, infecção grave.
- Necessidade concomitante de internação psiquiátrica (risco de agressão, suicídio, exposição moral, psicose grave, desintoxicação de dependentes químicos, abstinência).
- Quando a revisão do diagnóstico requer procedimentos mais bem realizados em regime hospitalar.
- Presença de fatores psicossociais que impeçam o tratamento adequado fora de um ambiente controlado.

ABORDAGEM TERAPÊUTICA TRADICIONAL: FARMACOLÓGICA E NÃO FARMACOLÓGICA

O tratamento da migrânea crônica deve ser sempre precedido por cuidadosa revisão do diagnóstico; detecção de possíveis fatores de agravamento e condições associadas; estratificação da gravidade/intratabilidade; estabelecimento de monitoração com diário de dor.

Investigações diagnósticas complementares deverão ser realizadas, conforme a revisão da anamnese e dos exames prévios, levando em consideração diagnósticos comórbidos ou associados.⁽⁴⁷⁾

Na possível migrânea crônica associada à provável cefaleia por uso excessivo de analgésicos, deve-se priorizar o tratamento profilático em relação ao tratamento agudo. Caso os sintomas de dor sejam limitantes, deve-se estimular a analgesia por métodos não farmacológicos. No entanto, deve-se tratar de maneira vigorosa as cefaleias intensas e/ou incapacitantes (rebote/exacerbações).

Objetivo do tratamento da migrânea crônica

Considerar a expectativa do paciente em relação ao tratamento é fundamental. O objetivo do tratamento é reduzir a frequência e intensidade das crises e melhorar sua resposta ao tratamento agudo, diminuindo seu impacto na qualidade de vida do paciente.^(48,49)

A abordagem da migrânea crônica envolve as seguintes modalidades de tratamento: das crises; de transição; preventiva.

Tratamento sintomático das crises (exacerbação) de cefaleia

O tratamento farmacológico da cefaleia deve levar em consideração a medicação em uso excessivo associada; o cenário (se extra-hospitalar ou hospitalar); a formulação do fármaco (se oral ou parenteral); a eficácia do fármaco relativa à intensidade da dor; o potencial de desencadear dependência; a história prévia de intolerância e respostas idiossincrásicas; o perfil farmacodinâmico; a resposta aos tratamentos agudos prévios; a estratificação do paciente quanto ao grau de intratabilidade a tratamentos agudos.^(50,51)

Inexistem estudos classe I de medicamentos sintomáticos no tratamento agudo em indivíduos com migrânea crônica, devendo-se utilizar as evidências existentes para migrânea episódica. Deve-se realizar tratamento agudo pensando na sua extensão para a fase de tran-

sição, devendo-se priorizar, nesse sentido, os anti-inflamatórios não hormonais, os corticosteroides e os neuromoduladores. O valproato de sódio, o sulfato de magnésio, a clorpromazina e o haloperidol são medicamentos com efeitos analgésico e neuromodulador de possível uso tanto hospitalar quanto extra-hospitalar.⁽⁵²⁻⁵⁴⁾ A clorpromazina e o haloperidol também podem ser utilizados pelo paciente em gotas sublinguais, considerando-se a mais rápida absorção e o menor metabolismo de primeira passagem.

O uso parenteral de valproato de sódio,⁽⁵⁵⁾ sulfato de magnésio,⁽⁵⁶⁾ clorpromazina,^(57,58) haloperidol⁽⁵⁹⁾ olanzapina,^(60,61) lidocaína⁽⁵⁷⁾ e propofol⁽⁶²⁾ é particularmente útil no tratamento em ambiente hospitalar, e o uso dos quatro primeiros e/ou de seus análogos^(63,64) pode ser estendido para o tratamento de transição e/ou prevenção. A di-hidroergotamina parenteral, particularmente útil no tratamento de crises de migrânea, de exacerbações de migrânea crônica e de cefaleias rebote,⁽⁵⁷⁾ não está disponível no Brasil e apenas em alguns países da América Latina.

Tratamento de transição

Compreende-se por tratamento de transição aquele que envolve medidas de duração limitada (menor que trinta dias) precedentes ou concomitantes ao início do tratamento preventivo. São elas: descontinuação do fármaco em uso excessivo, se presente; tratamento sintomático da cefaleia rebote com analgésicos/antimigranosos; tratamento dos sintomas de abstinência.

A descontinuação do fármaco em uso excessivo, também chamada de desintoxicação, deve ser feita, se possível, de forma abrupta, exceto quando em associações contendo barbitúricos, benzodiazepínicos e opioides, situações em que a retirada precisa ser gradual.

Para tratar as crises de cefaleia, devem ser estimuladas medidas não farmacológicas. Quando utilizadas, as medicações sintomáticas deverão ser diferentes daquelas das quais se vinha fazendo uso excessivo e numa frequência limitada a dois dias por semana.

Os sintomas de abstinência podem ser tratados com antieméticos e corticosteroides, no entanto as evidências quanto à sua eficácia são limitadas ou contraditórias.⁽⁶⁵⁻⁶⁸⁾

Ainda como tratamento de transição, o uso de corticosteroides pode ser realizado por curtos períodos,

preferencialmente de até sete dias e em pacientes de difícil controle submetidos a tratamentos preventivos⁽⁶¹⁾ e/ou aqueles pacientes com migrânea crônica associada a uso excessivo de analgésicos do tipo "complexo" (mais de um ano de cronicidade, uso excessivo de medicações combinadas, múltiplas comorbidades psiquiátricas e tentativa[s] de "desintoxicação" prévia[s]).⁽⁶⁹⁾

Tratamento preventivo

Poucos medicamentos foram testados para o tratamento preventivo de migrânea crônica. A onabotulinumtoxinA^(70,71) e o topiramato⁽⁷²⁻⁷⁴⁾ têm estudos classe I e nível de evidência A, e o valproato de sódio,⁽⁷⁵⁾ um estudo classe I e nível de evidência B. A duração do tratamento preventivo na migrânea crônica não está estabelecida, porém há dados demonstrando um substancial índice de recidiva em pacientes tratados por um ano ou menos com a suspensão precoce do tratamento (inferior a um ano).^(54,74)

a) Topiramato

O uso de topiramato no tratamento profilático da migrânea "episódica" se baseia em estudos classe I com nível de evidência A.⁽⁷⁶⁻⁷⁸⁾ Estudos duplo-cegos, placebo-controlados, aleatórios e grupo-paralelos, que avaliaram pacientes portadores de migrânea crônica com uso excessivo de analgésicos, mostraram que o topiramato em doses relativamente baixas (50 mg a 100 mg/dia) reduziu a frequência dos dias com dor^(71,74) e melhorou a qualidade de vida desses pacientes.⁽⁷⁹⁾ Essa ação foi mais eficiente após as primeiras quatro semanas do uso da droga.⁽⁷⁹⁾

b) Valproato de sódio e divalproato

Também se recomendam valproato de sódio e divalproato na profilaxia da migrânea episódica baseado em estudos classe I com nível de evidência A.⁽⁸⁰⁻⁸²⁾ Um estudo com valproato de sódio mostrou também eficácia no tratamento da migrânea crônica, em doses em torno de 1.000 mg/dia, demonstrando maior eficácia quando comparado ao da cefaleia do tipo tensional crônica.

c) Outros fármacos

A amitriptilina, a gabapentina, a pregabalina e a tizanidina, embora tenham sido estudadas na cefaleia crônica diária e tenham revelado eficácia (níveis de evidência variando de I a III), não foram pesquisadas espe-

cificamente para a migrânea crônica. A metisergida, uma medicação profilática bastante útil no manejo de pacientes de difícil manejo,⁽⁸³⁾ vem se tornando progressivamente indisponível nos mercados local e internacional.

Os procedimentos de neuroestimulação,⁽⁸⁴⁾ apesar de promissores, ainda não têm seu papel bem estabelecido. Da mesma forma, os medicamentos comprovadamente preventivos para a migrânea em sua forma "episódica" podem ser usados de forma isolada ou combinada, ainda que não haja evidência da eficácia deles para a migrânea crônica.⁽⁵³⁾

d) *Toxina botulínica do tipo A*

A onabotulinumtoxinA está indicada no tratamento profilático da migrânea crônica, em pacientes de 18 a 65 anos.^(71,85)

Dois estudos (Phase I/II REsearch Evaluating Migraine Prophylaxis Therapy [PREEMPT I e PREEMPT II]),^(70,71) ao utilizarem um protocolo novo de aplicação da toxina, demonstraram redução do número de dias com cefaleia e com migrânea, da intensidade e do número de horas de dor, do consumo de triptanas e de outros medicamentos analgésicos,^(71,85) independentemente da interrupção do uso excessivo de analgésicos. A melhora desses parâmetros promoveu um incremento na qualidade de vida dos pacientes^(71,85) (classe I de evidência).

Cada sessão deve ser repetida após 12 semanas até resposta satisfatória, por no mínimo 2-3 ciclos.⁽⁸⁶⁾ Nos pacientes que não obtiveram resposta satisfatória após esse período não há evidência de benefício na continuidade do tratamento.⁽⁸⁷⁾ Não há consenso quanto à duração do tratamento. Importante salientar que nos estudos houve seguimento por até 56 semanas.^(71,85) A presença de alodinia⁽⁸⁸⁾ é considerada um fator preditivo de boa resposta. A utilização da onabotulinumtoxinA já é aceita como tratamento profilático de primeira linha em pacientes com migrânea crônica ou como de segunda linha naqueles indivíduos farmacoresistentes.⁽⁸⁹⁾

Estudos recentes demonstraram eficácia semelhante entre onabotulinumtoxinA e topiramato no tratamento profilático da migrânea crônica, e os pacientes que receberam onabotulinumtoxinA revelaram menos efeitos colaterais e menor índice de abandono ao tratamento⁽⁹⁰⁾ (classe II de evidência). OnabotulinumtoxinA representa mais uma arma no modesto arsenal terapêutico para migrânea crônica.

Tratamentos não farmacológicos e terapias complementares

O uso de medidas não farmacológicas e de terapias complementares na migrânea crônica é limitado pela falta de estudos nessa condição específica. Uma exceção a essa afirmativa é a acupuntura, que foi avaliada, obtendo-se resultados promissores.⁽⁹¹⁾

As medidas não farmacológicas e as terapias complementares mais utilizadas pelos pacientes, a despeito de evidências sólidas⁽⁹²⁻⁹⁵⁾ incluem: valorizar o início do tratamento com mudança das atividades, como interromper as atividades em geral durante uma semana; ioga; meditação; relaxamento; terapias físicas de relaxamento; massagens; termoterapia; higiene do sono; hábitos alimentares regulares e saudáveis; restrição dietética específica para aqueles pacientes que apresentam desencadeantes alimentares; limitação do consumo de cafeína; atividade aeróbica leve a moderada com regularidade; manejo do estresse; terapia cognitiva comportamental; busca de atividades e pensamentos prazerosos; acupuntura e biofeedback.

AUTORES

- **Alex Rodrigo Espinoza Giacomozzi.** Neurólogo de adultos, professor adjunto da Universidade de Santiago de Chile e membro do Grupo de Cefaleias da Sociedad de Neurologia, Psiquiatria e Neurocirurgia (Sonepsyn).

- **Alexander Parajeles Vindas.** Professor da Universidade de Costa Rica e chefe do Serviço de Neurologia do Hospital San Juan de Dios, Costa Rica.

- **Arioaldo Alberto da Silva Junior.** Doutor em Neurociências, Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG); professor de Neurologia – Unifenas-BH; assistente do Ambulatório de Cefaleias do Hospital das Clínicas da UFMG.

- **Carlos Alberto Bordini.** Mestre e doutor em Neurologia pela Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto - USP. Professor de Neurologia da Faculdade de Medicina Barão de Mauá.

- **Carlos Federico Buonanotte.** Professor de Neurologia da Universidade Nacional de Córdoba, Argentina.

- **Célia Aparecida de Paula Roesler.** Neurologista titular da Academia Brasileira de Neurologia e membro das Sociedades Brasileira e Internacional de Cefaleia.

- **Cláudio Manoel Brito.** Mestre em Neurologia pela Universidade Federal Fluminense (UFF) e professor de Neurologia do Centro Universitário de Volta Redonda.

- **Cristina Perez.** Professora adida da Faculdade de Medicina da Universidade da República, Montevideu, Uruguai, e chefe do Serviço de Neurologia do Hospital Maciel.
- **Deusvenir de Souza Carvalho.** Médico neurologista, professor adjunto doutor de Neurologia Clínica da Disciplina de Neurologia e chefe do Setor de Investigação e Tratamento das Cefaleias da Escola Paulista de Medicina (EPM) da Universidade Federal de São Paulo (Unifesp).
- **Djaciir Dantas Pereira de Macedo.** Professor adjunto de Neurologia da UFRN e membro das Sociedades Brasileira e Internacional de Cefaleia.
- **Elcio Juliato Piovesan.** Doutor em Clínica Médica pela Universidade Federal do Paraná (UFPR) e docente em Medicina pela UFPR.
- **Elder Machado Sarmento.** Mestre em Neurologia pela UFF e presidente da Associação Latino-americana de Cefaleia.
- **Eliana Meire Melhado.** Doutora em Neurologia pela Universidade Estadual de Campinas e docente de Neurologia da Faculdade de Medicina de Catanduva (SP).
- **Fabiola Dach Éckeli.** Doutora em Neurologia pela Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (FMRP-USP). Neurologista do Hospital das Clínicas da FMRP-USP.
- **Fernando Kowacs.** Neurologista, doutor em Medicina pela UFRGS. Professor adjunto do Departamento de Clínica Médica da Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre. Membro titular da Academia Brasileira de Neurologia.
- **Fidel Sobrino.** Professor de Pós-graduação de Neurologia da Universidade de La Sabana, Bogotá, Colômbia.
- **Getúlio Daré Rabello.** Doutor em Neurologia pela FMUSP.
- **Grisel Rada.** Coordenadora da Unidade de Neurologia do Hospital Pérez Carreño, Caracas, Venezuela.
- **Jano Alves de Souza.** Mestre e doutor em Neurologia pela UFF e professor adjunto de Neurologia da UFF.
- **Juan Carlos Durán.** Professor de Fisiologia da Universidad Mayor de San Andrés, La Paz, Bolívia.
- **Juana Rosa Casanovas.** Médica clínico e neurologista adjunto do Hospital Vargas de Caracas da Universidade Central da Venezuela.
- **Leandro Cotoni Calia.** Doutor em Neurologia pela EPM/Unifesp e professor titular da Universidade de Santo Amaro (SP).
- **Luis Roberto Partida Medina.** Professor titular de Pós-graduação de Neurologia da Universidade de Guadalajara, México.
- **Luiz Paulo de Queiroz.** Neurologista da Universidade Federal de Santa Catarina e doutor em Ciências/Neurologia pela Unifesp.
- **Marcelo Cedrinho Ciciarelli.** Doutor em Neurologia pela FMRP-USP. Docente de Neurologia do Centro Educacional Barão de Mauá, em Ribeirão Preto.
- **Marcelo Moraes Valença.** Doutor e livre-docente da FMRP-USP e professor associado de Neurologia e Neurocirurgia da Universidade Federal de Pernambuco.
- **Maria Cusicanqui.** Médica neurologista de adultos do Hospital das Clínicas e professora de Semiologia da Universidad Mayor de San Andrés, em La Paz, Bolívia.
- **Maria Karina Velez Jimenez.** Médica neurologista clínico do Hospital Especialidades Centro Médico La Raza. Membro do Grupo de Cefaleias da Academia Mexicana de Neurologia.
- **Maria Tereza Goycochea.** Médica neurologista de adultos e membro do Grupo de Cefaleias da Sociedade Neurológica Argentina.
- **Mário Fernando Prieto Peres.** Professor do Curso de Pós-graduação de Neurologia e Neurociências da Unifesp. Pesquisador sênior do Instituto do Cérebro do Hospital Israelita Albert Einstein.
- **Mario Victor Fuentealba Sandoval.** Professor associado de Neurologia da Universidade de Concepción, Chile.
- **Maurice Borges Vincent.** Doutor em Cefaleias/Neurologia pela Universidade de Trondheim, Noruega. Membro do Corpo Editorial da Cephalalgia. Professor associado da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ). Chefe do Serviço de Neurologia do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho (HUCFF) da UFRJ.
- **Michel Volcy Gomes.** Médico neurologista especialista em Cefaleias, presidente do Capítulo de Cefaleias da ASS Colombiana de Neurologia e membro do Comitê de Educação da AHS.
- **Mónica Diez.** Médica neurologista da Universidade de Buenos Aires, Argentina.

• **Nayeska Aranaga.** Neurologista clínico da Universidade Central da Venezuela e médico adjunto do Hospital Vargas.

• **Nelson Barrientos.** Professor titular de Neurologia da Universidade Diego Portales e da Universidade de Santiago, Chile.

• **Pedro André Kowacs.** Médico neurologista.

• **Pedro Ferreira Moreira Filho.** Professor associado IV de Neurologia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal Fluminense.

REFERÊNCIAS

- International Headache Society Classification Subcommittee. International classification of headache disorders, 2nd edition. *Cephalalgia*. 2004;24(suppl 1):1-160.
- Atlas of Headache Disorders and Resources in the World 2011. Geneva: WHO; 2011.
- Stovner Lj, Hagen K, Jensen R, Katsarava Z, Lipton R, Scher A, et al. The global burden of headache: a documentation of headache prevalence and disability worldwide. *Cephalalgia*. 2007; 27(3):193-210.
- Natoli JL, Manack A, Dean B, Butler Q, Turkel CC, Stovner L, et al. Global prevalence of chronic migraine: a systematic review. *Cephalalgia*. 2010;30(5):599-609.
- Lipton RB, Bigal ME, Diamond M, Freitag F, Reed ML, Stewart WF; AMPP Advisory Group. Migraine prevalence, disease burden, and the need for preventive therapy. *Neurology*. 2007; 68(5):343-9.
- Silva Junior AA, Tavares RM, Lara RP, Faleiros BE, Gomez RS, Teixeira AL. Frequency of types of headache in the tertiary care center of the Hospital das Clínicas of the Universidade Federal de Minas Gerais, MG, Brazil. *Rev Assoc Med Bras*. 2012; 58(6):709-13.
- Davies P. Medication overuse headache: a silent pandemic. *Pain*. 2012;153(1):7-8. Comment in: *Pain*. 2012;153(1): 56-61.
- Allena M, Katsarava Z, Nappi G; COMOESTAS Consortium. From drug-induced headache to medication overuse headache. A short epidemiological review, with a focus on Latin American countries. *J Headache Pain*. 2009;10(2):71-6. Comment in: *J Headache Pain*. 2009; 10(6):477-8; author reply 479-80.
- Manack A, Buse DC, Serrano D, Turkel CC, Lipton RB. Rates, predictors, and consequences of remission from chronic migraine to episodic migraine. *Neurology*. 2011;76(8):711-8. Comment in: *Neurology*. 2011; 76(8):682-3.
- Buse DC, Manack A, Serrano D, Turkel C, Lipton RB. Socio-demographic and comorbidity profiles of chronic migraine and episodic migraine sufferers. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2010; 81(4):428-32.
- Stokes M, Becker WJ, Lipton RB, Sullivan SD, Wilcox TK, Wells L, et al. Cost of health care among patients with chronic and episodic migraine in Canada and the USA: results from the International Burden of Migraine Study (IBMS). *Headache*. 2011;51(7):1058-77.
- Cevoli S, Sancisi E, Pierangeli G, Grimaldi D, Zanigni S, Nicodemo M, et al. Chronic daily headache: risk factors and pathogenic considerations. *Neurol Sci*. 2006;27(suppl. 2):S168-S173.
- 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. Comment in: *Neurology*. 1997;49(2):638-9.
- Saper JR. The mixed headache syndrome: a new perspective. *Headache*. 1982;22(6):284-6.
- Mathew NT. Transformed migraine. *Cephalalgia*. 1993;13(suppl. 12):78-83.
- Olesen J, Bousser MG, Diener HC, Dodick D, First M, Goadsby PJ, et al. Headache Classification Committee. New appendix criteria open for a broader concept of chronic migraine. *Cephalalgia*. 2006;26:742-6. Comment in: *Cephalalgia*. 2007;27(5):469; author reply 469-70.
- Suh GI, Park JW, Shin HE. Differences in clinical features and disability according to the frequency of medication use in patients with chronic migraine. *J Clin Neurol*. 2012;8(3):198-203.
- Pozo-Rosich P. Migraña crónica: epidemiología e impacto. *Rev Neurol*. 2012 (suppl. 2):S3-S11.
- Goadsby PJ, Charbit AR, Andreou AP, Akerman S, Holland PR. Neurobiology of migraine. *Neuroscience*. 2009;161(2):327-41.
- Lipton RB. Tracing transformation: chronic migraine classification, progression, and epidemiology. *Neurology*. 2009;72(5 suppl.): S3-S7.
- Srikiatkhachom A. Chronic daily headache: a scientist's perspective. *Headache*. 2002;42(6):523-37.
- Kruit MC, van Buchem MA, Launer LJ, Terwindt GM, Ferrari MD. Migraine is associated with an increased risk of deep white matter lesions, subclinical posterior circulation infarcts and brain iron accumulation: the population-based MRI CAMERA study. *Cephalalgia*. 2010; 30(2):129-36.
- Spector JT, Kahn SR, Jones MR, Jayakumar M, Dalal D, Nazarian S. Migraine headache and ischemic stroke risk: an updated meta-analysis. *Am J Med*. 2010;123(7):612-24. Comment in: *Am J Med*. 2011;124(8):e9; author reply e11. *Evid Based Med*. 2010;15(6):193-4.
- Chen YC, Tang CH, Ng K, Wang SJ. Comorbidity profiles of chronic migraine sufferers in a national database in Taiwan. *J Headache Pain*. 2012;13(4):311-9.
- Yoon G, Baggaley S, Bacchetti P, Fu YH, Digre KB, Ptáček LJ. Clinic-based study of family history of vascular risk factors and migraine. *J Headache Pain*. 2005;6(5):412-6.
- Bigal ME, Kurth T, Santanelli N, Buse D, Golden W, Robbins M, et al. Migraine and cardiovascular disease: a population-based study. *Neurology*. 2010; 74(8):628-35. Comment in: *Neurology*. 2010; 74(8):622-3.
- Tembl J, Lago A, Sevilla T, Solis P, Vilchez J. Migraine, patent foramen ovale and migraine triggers. *J Headache Pain*. 2007; 8(1):7-12.
- Garg P, Servoss SJ, Wu JC, Bajwa ZH, Selim MH, Dineen A, et al. Lack of association between migraine headache and patent foramen ovale: results of a case-control study. *Circulation*. 2010;121(12):1406-12. Comment in: *Circulation*. 2010; 121(12):1377-8. *Circulation*. 2010;122(24):e582; author

- reply e583. *Circulation*. 2010;122(24):e581; author reply e583.
29. Merikangas KR, Angst J, Isler H. Migraine and psychopathology. Results of the Zurich cohort study of young adults. *Arch Gen Psychiatry*. 1990;47(9):849-53.
 30. Teixeira AL, Costa EA, da Silva AA Jr, dos Santos IA, Gómez RS, Kummer A, et al. Psychiatric comorbidities of chronic migraine in community and tertiary care clinic samples. *J Headache Pain*. 2012;13(7):551-5.
 31. Ottman R, Lipton RB, Ettinger AB, Cramer JA, Reed ML, Morrison A, et al. Comorbidities of epilepsy: results from the Epilepsy Comorbidities and Health (EPIC) survey. *Epilepsia*. 2011;52(2):308-15.
 32. von Brevern M, Neuhauser H. Epidemiological evidence for a link between vertigo and migraine. *J Vestib Res*. 2011;21(6): 299-304.
 33. Kister I, Caminero AB, Herbert J, Lipton RB. Tension-type headache and migraine in multiple sclerosis. *Curr Pain Headache Rep*. 2010;14(6):441-8.
 34. de Tommaso M, Sardaro M, Serpino C, Costantini F, Vecchio E, Prudeniano MP. Fibromyalgia comorbidity in primary headaches. *Cephalalgia*. 2009;29(4):453-64.
 35. Peres MF, Young WB, Kaup AO, Zukerman E, Silberstein SD. Fibromyalgia is common in patients with transformed migraine. *Neurology*. 2001;57(7):1326-8.
 36. Riedl A, Schmidtmann M, Stengel A, Goebel M, Wisser AS, Klapp BF, et al. Somatic comorbidities of irritable bowel syndrome: a systematic analysis. *J Psychosom Res*. 2008;64(6):573-82.
 37. Stuginski-Barbosa J, Macedo HR, Bigal ME, Speciali JG. Signs of temporomandibular disorders in migraine patients: a prospective, controlled study. *Clin J Pain*. 2010; 26(5): 418-21.
 38. Gonçalves DA, Camparis CM, Speciali JG, Franco AL, Castanharo SM, Bigal ME. Temporomandibular disorders are differentially associated with headache diagnoses: a controlled study. *Clin J Pain*. 2011;27(7):611-5.
 39. Katsarava Z, Schneeweiss S, Kurth T, Kroener U, Fritsche G, Eikermann A, et al. Incidence and predictors for chronicity of headache in patients with episodic migraine. *Neurology*. 2004;62:788-90.
 40. Bigal ME, Serrano D, Buse D, Scher A, Stewart WF, Lipton RB. Acute migraine medications in evolution from episodic to chronic migraine: a longitudinal population-based study. *Headache*. 2008;48:1157-68.
 41. Scher AI, Stewart WF, Ricci JA, Lipton RB. Factors associated with the onset and remission of chronic daily headache in a population-based study. *Pain*. 2003;106:81-9.
 42. Bigal ME, Lipton RB. Obesity is a risk factor for transformed migraine but not chronic tension-type headache. *Neurology*. 2006;67(2):252-7.
 43. Scher AI, Lipton RB, Stewart WF. Habitual snoring as a risk factor for chronic daily headache. *Neurology*. 2003;60(8): 1366-8.
 44. Scher AI, Stewart WF, Lipton RB. Caffeine as a risk factor for chronic daily headache: a population-based study. *Neurology*. 2004;63:2022-7. Comment in: *Neurology*. 2005;65(1):180; author reply 180.
 45. Tietjen GE, Peterlin BL, Brandes JL, Hafeez F, Hutchinson S, Martin VT, et al. Depression and anxiety: effect on the migraine-obesity relationship. *Headache*. 2007;47:866-75. Comment in: *Headache*. 2007;47(6):876-7.
 46. Scher AI, Stewart WF, Buse D, Krantz DS, Lipton RB. Major life changes before and after the onset of chronic daily headache: a population-based study. *Cephalalgia*. 2008;28(8):868-76.
 47. Lipton RB, Silberstein SD, Saper JR, Bigal ME, Goadsby PJ. Why headache treatment fails. *Neurology*. 2003;60(7): 1064-70.
 48. Yu S, Liu R, Zhao G, Yang X, Qiao X, Feng J, et al. The prevalence and burden of primary headaches in China: a population-based door-to-door survey. *Headache*. 2012;52(4):582-91.
 49. Stuginski-Barbosa J, Dach F, Bigal M, Speciali JG. Chronic pain and depression in the quality of life of women with migraine - A controlled study. *Headache*. 2012;52(3):400-8.
 50. Valença MM, Valença LPAA, Bordini C, Farias da Silva W, Speciali JG. Cefaleia de "difícil controle". *Migrãneas & Cefaleias*. 2003;6(4):117-20.
 51. Silberstein SD, Dodick DW, Pearlman S. Defining the pharmacologically intractable headache for clinical trials and clinical practice. *Headache*. 2010;50(9):1499-506. Comment in: *Headache*. 2010; 50(10):1637-9. *Headache*. 2011; 51(2):310-1.
 52. Sociedade Brasileira de Cefaleia. Recomendações para o tratamento da crise migranosa. *Arq Neuropsiquiatr*. 2000; 58(2-A):371-89.
 53. Sociedade Brasileira de Cefaleia. Recomendações para o tratamento profilático da migrânea. *Arq Neuropsiquiatr*. 2002; 60(1):159-69.
 54. Pascual J. Chronic migraine: treatment. *Rev Neurol*. 2012; 54(suppl. 2):S31-8. [Article in Spanish]
 55. Schwartz TH, Karpistikiy VV, Sohn RS. Intravenous valproate sodium in the treatment of daily headache. *Headache*. 2002; 42(6):519-22.
 56. Demirkaya S, Vural O, Dora B, Topçuoğlu MA. Efficacy of intravenous magnesium sulfate in the treatment of acute migraine attacks. *Headache*. 2001;41(2):171-7.
 57. Paemeleire K, Crevits L, Goadsby PJ, Kaube H. Practical management of medication-overuse headache. *Acta Neurol Belg*. 2006;106(2): 43-51.
 58. Lane RL, Ross R. Intravenous chlorpromazine - preliminary results in acute migraine. *Headache*. 1985;25(6):302-4.
 59. Monzillo PH, Nemoto PH, Costa AR, Sanvito WL. Acute treatment of migraine in emergency room: comparative study between dexametasone and haloperidol. Preliminary results. *Arq Neuropsiquiatr*. 2004;62(2B):513-8. [Article in Portuguese].
 60. Hill CH, Miner JR, Martel ML. Olanzapine versus droperidol for the treatment of primary headache in the emergency department. *Acad Emerg Med*. 2008;15(9):806-11.
 61. Silberstein SD, Peres MF, Hopkins MM, Shechter AL, Young WB, Rozen TD. Olanzapine in the treatment of refractory headache. *Headache*. 2002;42(6):515-8.
 62. Mendes PM, Silberstein SD, Young WB, Rozen TD, Paolone MF. Intravenous propofol in the treatment of refractory headache. *Headache*. 2002;42(7):638-41.

63. Dusanond P, Young WB. Neuroleptics and migraine. *Cent Nerv Syst Agents Med Chem.* 2009;9(1):63-70.
64. Krymchantowski AV, Jevoux C, Moreira PF. An open pilot study assessing the benefits of quetiapine for the prevention of migraine refractory to the combination of atenolol, nortriptyline, and flunarizine. *Pain Med.* 2010;11(1):48-52.
65. Obermann M, Katsarava Z. Management of medication-overuse headache. *Expert Rev Neurother.* 2007;7(9):1145-55.
66. Pageler L, Katsarava Z, Diener HC, Limmroth V. Prednisone vs. placebo in withdrawal therapy following medication overuse headache. *Cephalalgia.* 2008;28(2):152-6. Comment in: *Cephalalgia.* 2008; 28(9):999-1000; author reply 1000.
67. Katsarava Z, Holle D, Diener HC. Medication overuse headache. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2009;9(2):115-9.
68. Zeeberg P, Olesen J, Jensen R. Discontinuation of medication overuse in headache patients: recovery of therapeutic responsiveness. *Cephalalgia.* 2006;26:1192-8. Comment in: *Cephalalgia.* 2007; 27(6):568; author reply 568-9.
69. Rossi P, Jensen R, Nappi G, Allena M; COMOESTAS Consortium. A narrative review on the management of medication overuse headache: the steep road from experience to evidence. *J Headache Pain.* 2009;10(6):407-17. Erratum in *J Headache Pain.* 2010; 11(1):85.
70. Dodick DW, Turkel CC, DeGryse RE, Aurora SK, Silberstein SD, Lipton RB, et al; PREEMPT Chronic Migraine Study Group. OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine: pooled results from the double-blind, randomized, placebo-controlled phases of the PREEMPT clinical program. *Headache.* 2010;50(6):921-36. Comment in: *Curr Pain Headache Rep.* 2011;15(1):4-7. *Headache.* 2011; 51(6):1002-3; author reply 1003-5.
71. Diener HC, Dodick DW, Aurora SK, Turkel CC, DeGryse RE, Lipton RB, et al.; PREEMPT 2 Chronic Migraine Study Group. OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine: results from the double-blind, randomized, placebo-controlled phase of the PREEMPT 2 trial. *Cephalalgia.* 2010;30(7):804-14.
72. Silberstein SD, Lipton RB, Dodick DW, Freitag FG, Ramadan N, Mathew N, et al.; Topiramate Chronic Migraine Study Group. Efficacy and safety of topiramate for the treatment of chronic migraine: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Headache.* 2007;47(2):170-80. Comment in: *Nat Clin Pract Neurol.* 2007; 3(8):434-5.
73. Silvestrini M, Bartolini M, Coccia M, Baruffaldi R, Taffi R, Provinciali L. Topiramate in the treatment of chronic migraine. *Cephalalgia.* 2003;23(8): 820-4.
74. Diener HC, Bussone G, Van Oene JC, Lahaye M, Schwalen S, Goadsby PJ; TOPMAT-MIG-201 (TOP-CHROME) Study Group. Topiramate reduces headache days in chronic migraine: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Cephalalgia.* 2007;27(7): 814-23. Erratum in: *Cephalalgia.* 2007;27(8):962.
75. Yurekli VA, Akhan G, Kutluhan S, Uzar E, Koyuncuoglu HR, Gultekin F. The effect of sodium valproate on chronic daily headache and its subgroups. *J Headache Pain.* 2008;9(1):37-41. Comment in: *J Headache Pain.* 2008; 9(1):3-4
76. Silberstein SD, Neto W, Schmitt J, Jacobs D; MIGR-001 Study Group. Topiramate in migraine prevention: results of a large controlled trial. *Arch Neurol.* 2004;61(4):490-5.
77. Brandes JL, Saper JR, Diamond M, Couch JR, Lewis DW, Schmitt J, et al.; MIGR-002 Study Group. Topiramate for migraine prevention: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2004;291(8):965-73. Comment in: *J Pediatr.* 2004; 145(3):419-20. *Expert Opin Pharmacother.* 2004 5(8):1837-40.
78. Silberstein SD, Hulihan J, Karim MR, Wu SC, Jordan D, Karvois D, et al. Efficacy and tolerability of topiramate 200 mg/d in the prevention of migraine with/without aura in adults: a randomized, placebo-controlled, double-blind, 12-week pilot study. *Clin Ther.* 2006; 28(7):1002-11. Erratum in: *Clin Ther.* 2006;28(9):1482.
79. Silberstein S, Lipton R, Dodick D, Freitag F, Mathew N, Brandes J, et al. Topiramate treatment of chronic migraine: a randomized, placebo-controlled trial of quality of life and other efficacy measures. *Headache.* 2009; 49(8):1153-62.
80. Hering R, Kuritzky A. Sodium valproate in the prophylactic treatment of migraine: a double-blind study versus placebo. *Cephalalgia.* 1992;12(2):81-4. Comment in: *Cephalalgia.* 1992;12(2):67.
81. Silberstein SD, Collins SD. Safety of divalproex sodium in migraine prophylaxis: an open-label, long-term study. Long-term Safety of Depakote in Headache Prophylaxis Study Group. *Headache.* 1999;39(9):633-43. Comment in: *Headache.* 2001;41(5):515-7.
82. Freitag FG, Collins SD, Carlson HA, Goldstein J, Saper J, Silberstein S, et al.; Depakote ER Migraine Study Group. A randomized trial of divalproex sodium extended-release tablets in migraine prophylaxis. *Neurology.* 2002;58(11):1652-9.
83. Rowe A, Iachinski R, Rizelio V, Sato HK, Nascimento MT, Souza RK, et al. Hospital management of intractable headaches. The Instituto de Neurologia de Curitiba approach. *Headache Medicine.* 2011;2(4):194-9.
84. Lionetto L, Negro A, Palmisani S, Gentile G, Del Fiore MR, Mercieri MS, et al. Emerging treatment for chronic migraine and refractory chronic migraine. *Expert Opin Emerg Drugs.* 2012;17(3):393-406.
85. Aurora SK, Dodick DW, Turkel CC, et al.; PREEMPT 1 Chronic Migraine Study Group. OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine: results from the double-blind, randomized, placebo-controlled phase of the PREEMPT 1 trial. *Cephalalgia.* 2010;30(7):793-803.
86. Diener HC. Detoxification for medication overuse headache is not necessary. *Cephalalgia.* 2012;32(5):423-7.
87. Aurora S. Letter to the Editor. *Cephalalgia.* 2011;31(3):378-9.
88. Cutrer, FM, Mathew P, Garza I. Cutaneous allodynia as a prognostic factor in the treatment of migraine with Botulinum toxin. [Abstract PO-69]. Paper presented at: 52nd Annual Service Meeting of the American Headache Society. 2010 Jun 24-27; Los Angeles (CA).
89. Frampton JE. OnabotulinumtoxinA (Botox®): a review of its use in the prophylaxis of headaches in adults with chronic migraine. *Drugs.* 2012;72(6):825-45.
90. Mathew NT, Jaffri SF. A double-blind comparison of onabotulinumtoxinA (Botox®) and topiramate (Topamax) for the

prophylactic treatment of chronic migraine: a pilot study. *Headache*. 2009;49(10):1466-78. Comment in: *Headache*. 2009;49(10):1401.

91. Yang CP, Chang MH, Liu PE, Li TC, Hsieh CL, Hwang KL, et al. Acupuncture versus topiramate in chronic migraine prophylaxis: a randomized clinical trial. *Cephalalgia*. 2011; 31(15):1510-21.
92. Rossi P, Di Lorenzo G, Malpezzi MG, Faroni J, Cesarino F, Di Lorenzo C, et al. Prevalence, pattern and predictors of use of complementary and alternative medicine (CAM) in migraine patients attending a headache clinic in Italy. *Cephalalgia*. 2005;25(7):493-506.
93. Gaul C, Eismann R, Schmidt T, May A, Leinisch E, Wieser T, et al. Use of complementary and alternative medicine in patients suffering from primary headache disorders. *Cephalalgia*. 2009; 29(10):1069-78.
94. Wells RE, Bertisch SM, Buettner C, Phillips RS, McCarthy EP. Complementary and alternative medicine use among adults with migraines/severe headaches. *Headache*. 2011;51 (7): 1087-97.
95. Kristoffersen ES, Grande RB, Aaseth K, Lundqvist C, Russell MB. Management of primary chronic headache in the general population: the Akershus study of chronic headache. *J Headache Pain*. 2012; 13(2):113-20.

Correspondência

Carlos Alberto Bordini

Faculdade de Medicina Barão de Mauá
cabord@com4.com.br

Recebido: 01/11/2012

Aceito: 03/11/2012

Consenso Latinoamericano para las Directrices de Tratamiento de la Migraña Crónica

Latin American Consensus Guidelines for the Treatment of Chronic Migraine

Giacomozzi AR, Vindas AP, da Silva Junior AA, Bordini CA, Buonanotte CF, Roesler CA, Brito CM, Perez C, Carvalho DS, Macedo DD, Piovesan EJ, Sarmiento EM, Melhado EM, Éckeli FD, Kowacs F, Sobrino F, Rabello GD, Rada G, Souza JA, Casanovas JR, Durán JC, Calia LC, Medina LR, Queiroz LP, Ciciarelli MC, Valença MM, Cusicanqui M, Jimenez MK, Goycochea MT, Peres MF, Sandoval MV, Vincent MB, Gomes MV, Diez M, Aranaga N, Barrientos N, Kowacs PA, Moreira Filho PF

Consensus Latinoamericano para las Directrices de Tratamiento de la Migraña Crónica. *Headache Medicine*. 2012;3(4):162-72

INTRODUCCIÓN

La Clasificación Internacional de las Cefaleas es el resultado de un gran esfuerzo para elaborar un sistema taxonómico de las diferentes condiciones que ocurren con la cefalea, estando catalogadas en ella más de 200 condiciones mórbidas en su segunda edición (International Headache Classification [ICHD-II], 2004).⁽¹⁾

De manera simplificada, las cefaleas se pueden dividir en tres grupos:

- 1) Cefaleas primarias: condiciones cuyos mecanismos son eminentemente neuroquímicos;
- 2) Cefaleas secundarias o "atribuidas a": cuando existe un mecanismo bien determinado responsable de provocarla, como la cefalea atribuida a la meningitis bacteriana;
- 3) Neuralgias craneanas.

La migraña (o jaqueca) es el ejemplo típico de cefalea primaria. Se trata de una afección neurológica recurrente, a veces progresiva y altamente prevalente. Típicamente, la crisis de migraña se caracteriza por cefalea de intensidad moderada a severa, predominante en uno de los lados de la cabeza, con carácter pulsátil y que empeora con los esfuerzos físicos. Frecuentemente, asociada a náusea, vómitos, fotofobia y fonofobia. Las personas afectadas deben presentar exámenes físico y neurológico normales.

El término crónica es usado en la ICHD-II en tres situaciones distintas:

- a) Para referirse a la cefalea que persiste por un período de tiempo superior a tres meses del evento o de la resolución del proceso que la originó (por ejemplo, cefalea postraumática crónica);
- b) Para designar cefaleas que perduran por un período de tiempo mayor que el convencional para categorizar una cefalea como episódica (por ejemplo, cefalea en salvas crónica);
- c) Cuando la cefalea está presente en 15 o más días por mes, por más de tres meses. Esta es la acepción del término crónica en migraña crónica.

La migraña crónica es una condición con un predominio significativo en todo el mundo, con alto impacto socioeconómico y su manejo ha desafiado a los neurólogos. Los avances en la comprensión de sus mecanismos y de las condiciones asociadas a ella, así como, en las nuevas terapéuticas, han sido rápidos e importantes, hecho que motivó a la Sociedad Latinoamericana y Sociedad Brasileña de Cefalea a elaborar el presente consenso.

EPIDEMIOLOGIA

De acuerdo con los datos de la Organización Mundial de la Salud (OMS) (World Health Organization,

2011 Ginebra) la cefalea representa uno de los motivos más frecuentes de consultas médicas, siendo la migraña una de las 20 enfermedades más incapacitantes.⁽²⁾ Este tipo de cefalea presenta prevalencia una anual entre el 3% y 24,6% de la población mundial y un trabajo reciente relata que la prevalencia puede llegar al 27,5%.⁽³⁾ En América Latina, el sexo masculino es afectado en un rango de 2,9% a 7,8% y el femenino, entre el 10,1% y 17,4%.

En 1994, se publicó el concepto de cefalea crónica diaria como un grupo heterogéneo de cefaleas primarias con duración mínima de cuatro horas diarias e incidencia en 15 o más días por mes, durante los últimos tres meses. Entre las cefaleas crónicas diarias, se incluyó la cefalea tipo tensional crónica, la migraña transformada, la cefalea diaria de inicio reciente y la hemicránea continua, destacándose la migraña transformada como la principal causa. En el 2004, se publicó la segunda edición de la Clasificación Internacional de Cefaleas (ICHD-II) la cual, introduce el término "migraña crónica", cuyos criterios de diagnósticos fueron modificados en el 2006, siendo también motivos de discusión. La falta de unificación de estos criterios dificulta los estudios epidemiológicos.

De acuerdo con la OMS, la prevalencia anual de cefalea crónica diaria es de 1,7% a 4% de la población adulta, representando la migraña crónica aproximadamente la mitad de los casos. En revisiones sistemáticas de estudios poblacionales mundiales, la prevalencia de migraña crónica oscila entre el 0,9% y 5,1%.^(4,5)

En América Latina, los estudios epidemiológicos realizados sobre la migraña crónica revelaron las siguientes prevalencias: 5,12% (Brasil), 6,9% (Cuba) y 7,76% (Colombia) (evidencias B y C). No existen estudios de incidencia en América Latina.

De acuerdo con los estudios realizados en Estados Unidos, la prevalencia de la migraña crónica en adolescentes oscila entre el 0,76% y 1,48%. Para América Latina, no existen datos para este grupo poblacional.

Aproximadamente el 50% de las personas con cefalea se automedican (OMS) y un problema frecuente es el uso excesivo de medicamentos sintomáticos, cuyos criterios diagnósticos están definidos por la International Headache Society (IHS).⁽¹⁾ Los trabajos publicados informan una prevalencia aproximada de 1,4% de cefalea atribuida al uso excesivo de medicamentos en la población en general y en centros especializados este porcentaje aumenta para un 30% a 50%.^(6,7) En pacientes con migraña crónica, aproximadamente un 31% al 69% presentan uso excesivo de medicamentos.⁽⁴⁾ En centros especializados de América Latina, se relata del 55% al 70%.⁽⁸⁾

La historia natural de la migraña crónica revela que el 26,1% vuelve a la condición de migraña episódica, el 33,9% persiste como migraña crónica y el 40% pasa a una transición continua entre las formas episódicas y crónica.⁽⁹⁾ La tasa de conversión de migraña crónica para episódica aumenta con la edad, variando en el sexo femenino, de 1,7% (20 años) a 7,1% (60 años); en el sexo masculino, la variación es de 4,2% (20 años) a 8,3% (60 años).

En comparación con la migraña episódica, la forma crónica proporciona mayor incapacidad, impacto en la calidad de vida, frecuencia del sistema de salud y número de comorbilidades.⁽¹⁰⁾

Por paciente, se estima el costo directo anual de la migraña crónica en US\$ 4.144,00 y US\$ 1.883,00 respectivamente para los sistemas de salud de los Estados Unidos y del Canadá. Los costos correspondientes para los pacientes con migraña episódica son de US\$ 1.533,00 y US\$ 687,00. No se tienen datos para América Latina.⁽¹¹⁾

Cabe mencionar que existen importantes barreras para la investigación y manejo de las cefaleas en todos los niveles, principalmente por la falta de políticas gubernamentales, poca repercusión de las informaciones en las instancias de toma de decisión, subnotificación del impacto socio económico de estas enfermedades a los sistemas de salud e insuficiente entrenamiento para los estudiantes de graduación y post-graduación (World Health Organization, 2011, Ginebra).⁽²⁾

EVOLUCIÓN EN EL CONCEPTO DE MIGRAÑA CRÓNICA A PARTIR DE LA CEFALEA CRÓNICA DIARIA

La cefalea crónica diaria es un término descriptivo que engloba diferentes tipos de cefaleas, las cuales se caracterizan por síntomas que se presentan por lo menos 15 días al mes, en un período de más de tres meses, con duración mínima de cuatro horas por día, en la ausencia de enfermedades orgánicas.^(12,13)

La migraña crónica es una enfermedad incapacitante. Ya se la intentó clasificar con diversos nombres: cefalea mixta crónica,⁽¹⁴⁾ migraña transformada^(13,15) y migraña crónica.^(1,16) Actualmente, la Sociedad Internacional de Cefaleas la define conforme se muestra en la Tabla 1.

Cefalea atribuida al uso excesivo de drogas hasta la clasificación actual.

La cefalea atribuida al uso excesivo de medicamentos analgésicos o antimigrañosos es una cefalea

Tabla 1. Criterios de diagnóstico de migraña crónica⁽¹⁶⁾

- A. Cefalea que ocurre en quince o más días por mes, por un período superior a tres meses
- B. Diagnóstico previo de migraña episódica sin aura
- C. Más de ocho días por mes: cefalea con criterios de migraña o alivio de la cefalea con triptanes o ergóticos
- D. Sin uso excesivo de analgésicos

secundaria del tipo crónico. Resulta de la interacción entre el agente terapéutico y la susceptibilidad del paciente.

Hasta el 2004, este problema era mencionado como "cefalea de rebote". La clasificación de la IHS (2004) incluyó el ítem "cefalea atribuida al uso excesivo de medicamento", que tiene entre los criterios de diagnósticos, el consumo excesivo regular por más de tres meses de uno o más medicamentos que pueden ser ingeridos para el tratamiento agudo o sintomático de la cefalea. En esta oportunidad, se establecieron criterios para el uso excesivo de medicamentos y la obligatoriedad de la mejoría de la cefalea en dos meses a partir de la suspensión del medicamento utilizada en exceso para que se pueda firmar el diagnóstico de migraña crónica.⁽¹⁾

A partir de 2006, se propuso establecer el diagnóstico en el momento de la consulta, eliminando el criterio anterior.⁽¹⁶⁾ El paciente acentúa su cefalea cuando utiliza en forma exagerada los analgésicos (Tabla 2).

En la práctica clínica, se observó que la migraña crónica puede presentarse con o sin uso excesivo de medicamento.

Tabla 2. Criterios de cefalea atribuida al uso excesivo de medicamento para diversas sustancias de acuerdo a ICHD-II⁽¹⁾

- A. Cefalea ocurre 15 ó más días por mes
- B. Consumo regular de uno o más medicamentos para el tratamiento sintomático agudo, definidos en los siguientes subtipos:
 1. Analgésicos comunes no combinados: ingestión de por lo menos 15 días por mes durante un mínimo de tres meses
 2. Ergotamina, triptanes, opiáceos o analgésicos combinados: ingestión de por lo menos diez días por mes durante un período mínimo de tres meses
- C. La cefalea se desarrolló o empeoró significativamente durante el período de uso excesivo

Mecanismos

La cronificación de la migraña es un proceso gradual. Las crisis evolucionan de esporádicas a frecuentes y finalmente pasan para diarias o casi diarias. Este mecanismo es bidireccional, pudiendo existir remisiones espontáneas o inducidas. Este fenómeno presenta alteraciones clínicas, funcionales y estructurales.^(17,18)

El mecanismo fisiopatológico de la migraña crónica aún no fue establecido con seguridad. Probablemente es un disturbio de múltiples factores, participando más de un nivel del sistema nervioso. La hipersensibilidad central del complejo trigémeo-vascular⁽¹⁹⁻²¹⁾ aumenta la excitabilidad o reduce los mecanismos inhibidores del dolor. La alta frecuencia de crisis de migraña y la susceptibilidad genética, entre otros factores como las comorbilidades, favorecen este mecanismo fisiopatológico.

COMORBILIDADES

Comorbilidad es la presencia en un mismo paciente, de dos o más condiciones en una frecuencia mayor que la esperada por casualidad.

Existen evidencias de comorbilidad entre la migraña y las condiciones mencionadas a seguir.

Enfermedades cerebrovasculares

Las lesiones isquémicas subclínicas en la circulación posterior son más frecuentes en pacientes con migraña, principalmente con aura.⁽²²⁾ Además de esto, los accidentes vasculares encefálicos (AVE) isquémicos y la migraña están asociados.⁽²³⁾ El AVE isquémico es más prevalente en la migraña crónica que en la población general; comparativamente, la migraña episódica presenta mayor comorbilidad con AVE isquémico que la migraña crónica.⁽²⁴⁾ La migraña crónica también se asocia significativamente menos a la historia familiar de AVE que la migraña episódica.⁽²⁵⁾

Enfermedades cardiovasculares

La migraña, particularmente aquella con aura, se asocia a la mayor incidencia de infarto del miocardio y a la claudicación vascular.⁽²⁶⁾ No existen datos en la literatura que demuestren la asociación entre enfermedades cardiovasculares y migraña crónica. Los primeros trabajos sugirieron la asociación entre la migraña y el foramen oval permeable,⁽²⁷⁾ sin embargo, esto no fue confirmado en estudios posteriores.⁽²⁸⁾ No existen trabajos específicos sobre la asociación del foramen oval patente y la migraña crónica.

Trastornos psiquiátricos

Los trastornos del humor, de ansiedad y la migraña son condiciones comórbidas.⁽²⁹⁾ Hay pocos trabajos sobre la comorbilidad entre la migraña crónica y la depresión. Tanto en la población general, como en las que buscan clínicas especializadas, la migraña crónica reveló comorbilidad con depresión mayor, distimia, trastorno bipolar,

trastorno de ansiedad generalizada, trastorno obsesivo-compulsivo, somatizaciones y fobias.⁽³⁰⁾ Un estudio sugiere falta de asociación entre migraña crónica y trastorno obsesivo-compulsivo.⁽²⁴⁾

Otros trastornos neurológicos

Hay evidencias de comorbilidad entre la migraña episódica y otras condiciones neurológicas,⁽²⁴⁾ como epilepsia,⁽³¹⁾ síndrome de Ménière, vértigo paroxístico posicional benigno, cinetosis⁽³²⁾ y esclerosis múltiple.⁽³³⁾ Con relación a la migraña crónica y epilepsia, un estudio reveló que no existe comorbilidad.⁽³¹⁾ No hay trabajos relativos a la migraña crónica y demás condiciones neurológicas.

Otras enfermedades

La migraña crónica es comórbida con hipertensión arterial sistémica, hiperlipidemia, sinusitis, asma, enfisema pulmonar, úlcera péptica, insomnio y fibromialgia.^(24,34,35) El síndrome del intestino irritable presenta comorbilidad con migraña,⁽³⁶⁾ pero no existen datos disponibles al respecto de la asociación con migraña crónica. La relación entre cefaleas y disfunción temporomandibular es controvertido, aunque se describa comorbilidad con migraña.^(37,38)

Factores de riesgo

Los factores de riesgo para la cronificación de la migraña se dividen en:

- no modificables (o no fácilmente modificables): incluyen edad, sexo femenino, etnia blanca, factores genéticos y bajos niveles educacionales y socioeconómicos;
- modificables (descritos a seguir).

a) Frecuencia de las crisis

Cuanto mayor la frecuencia de las crisis de migraña, mayor el riesgo de cronificación. Comparados a los pacientes con cero a cuatro días de cefalea por mes, los pacientes con cinco a nueve días tienen seis veces más chance de desarrollar cefalea crónica diaria, incluyendo migraña crónica. Los pacientes con diez a 14 días de cefalea presentan un riesgo veinte veces mayor.⁽³⁹⁾

b) Uso excesivo de medicamento analgésico

El riesgo para desarrollar migraña crónica es diecinueve veces mayor en pacientes que usan en exceso medicaciones analgésicas, comparados a los que no lo hacen.⁽³⁹⁾ Los medicamentos utilizados en el tratamiento agudo de la migraña presentan diferentes potenciales para inducir la cronificación; los opioides y barbitúricos

independientemente de la frecuencia de uso, elevan este riesgo. Por otro lado, el uso controlado de triptanes (menos de diez días por mes) no mostró potencial de cronificación significativo. Los antiinflamatorios no hormonales (menos de diez días por mes) se asocian a la reducción del riesgo de cronificación de la migraña.⁽⁴⁰⁾

c) Obesidad

El índice de masa corporal igual o superior a 30 es un factor de riesgo para el desarrollo de cefalea crónica diaria.⁽⁴¹⁾ La razón de probabilidad de evolución para migraña crónica es 1,4 en pacientes con sobrepeso, 1,7 en obesos y 2,2 en obesos mórbidos, comparados a los que tienen peso normal.⁽⁴²⁾

d) Ronco

El ronco es dos veces más prevalente en pacientes con cefalea crónica diaria, cuando es comparado a los de cefalea episódica, siendo probablemente, un factor de riesgo independiente para la progresión.⁽⁴³⁾ No existen datos específicos disponibles para migraña crónica.

e) Consumo de cafeína

El consumo de cafeína en la dieta en cantidad superior a 241 mg/día se reveló un factor de riesgo moderado para la transformación de cefalea episódica en crónica en mujeres con edad inferior de 40 años. Además de esto, se demostró que pacientes con cefalea crónica diaria consumen más analgésicos conteniendo cafeína que aquellos con cefalea episódica, especialmente mujeres con edad inferior a los 40 años de edad y migrañosos.⁽⁴⁴⁾ No hay datos específicos disponibles sobre la migraña crónica.

f) Comorbilidades psiquiátricas y eventos estresantes

La migraña crónica es tres veces más frecuente en pacientes con ansiedad y depresión cuando son comparados con aquellos sin comorbilidad psiquiátrica.⁽⁴⁵⁾ La migraña crónica también se demostró más frecuente en pacientes que presentaron importantes cambios de vida en el último año, como separación, pérdidas financieras y de familiares.⁽⁴⁶⁾

POSIBLES CIRCUNSTANCIAS QUE SUGIEREN LA INTERNACIONE DEL PACIENTE MIGRAÑOSO

Eventualmente, el paciente con migraña crónica puede necesitar de internación hospitalaria. Las circunstancias para admisión del paciente pueden estar rela-

cionadas con el tratamiento de la propia enfermedad, sus complicaciones, efectos adversos de medicamentos y enfermedades asociadas. La hospitalización también puede ser realizada para la reevaluación diagnóstica.

Las siguientes recomendaciones están basadas en normas de buenas prácticas clínicas.

Situaciones para considerar internación hospitalaria:

- Falta de respuesta al tratamiento apropiado, en régimen ambulatorio.
- Historial de atenciones frecuentes en unidad de emergencia.
- Estado migrañoso o crisis refractaria al tratamiento agudo en la unidad de emergencia.
- Náusea intensa, vómitos o diarrea ocasionando deshidratación, disturbio hidroelectrolítico y/o impidiendo el tratamiento por vía oral. Debe prestarse atención especial en condiciones como embarazo, puerperio, insuficiencia renal crónica, cardiopatía isquémica grave y arritmias.
- Alteración de los datos vitales hemodinámicos (presión arterial y frecuencia cardíaca) y respiratorios (frecuencia respiratoria y saturación de O₂).
- Necesidad de interrumpir el uso excesivo de medicamentos sintomáticos (analgésicos y antimigrañosos agudos) y el tratamiento de manifestaciones relacionadas a la toxicidad y/o fenómenos de dependencia/rebote que no pueden ser manejados con seguridad en régimen ambulatorio (tratamiento parenteral y/o monitoreo intensivo de síntomas).
- Crisis epilépticas sub-entrantes o status epilepticus, reacciones alérgicas graves, insuficiencia renal o hepática, plaquetopenia, sangrado, insuficiencia vascular, infección grave.
- Necesidad concomitante de internación psiquiátrica (riesgo de agresión, suicidio, exposición moral, psicosis grave, desintoxicación de dependientes químicos, abstinencia).
- Cuando la revisión del diagnóstico requiere procedimientos que sean mejor realizados en régimen hospitalario.
- Presencia de factores psicosociales que impidan el tratamiento adecuado fuera de un ambiente controlado.

ENFOQUE TERAPÉUTICO TRADICIONAL: FARMACOLÓGICO Y NO FARMACOLÓGICO

El tratamiento de la migraña crónica debe ser siempre precedido por: una cuidadosa revisión del diagnóstico; detección de posibles factores de agrava-

miento y condiciones asociadas; estratificación de la gravedad/intratabilidad; establecimiento de monitoreo con diario de dolor.

Investigaciones diagnósticas complementarias deberán ser realizadas, conforme la revisión de la anamnesis y de los exámenes previos, tomando en consideración diagnósticos comorbidos o asociados.⁽⁴⁷⁾

En la posible migraña crónica asociada a la probable cefalea por uso excesivo de analgésicos, se debe priorizar el tratamiento profiláctico con relación al tratamiento agudo. En el caso que los síntomas de dolor sean limitantes, se debe estimular la analgesia por métodos no farmacológicos. Sin embargo, las cefaleas intensas y/o con incapacidades (rebote/exacerbaciones) debe tratarse de manera enérgica.

Objetivo del tratamiento de la migraña crónica

Considerar la expectativa del paciente con relación al tratamiento es fundamental. El objetivo del tratamiento es reducir la frecuencia e intensidad de las crisis y mejorar su respuesta al tratamiento agudo, disminuyendo su impacto en la calidad de vida del paciente.^(48,49)

El enfoque de la migraña crónica involucra las siguientes modalidades de tratamiento: de las crisis; de transición; preventiva.

Tratamiento sintomático de las crisis (exacerbación) de cefalea

El tratamiento farmacológico de la cefalea debe llevar en consideración: la medicación en uso excesivo asociada; al escenario (si es extrahospitalario u hospitalario); la formulación del fármaco (si es oral o parenteral); la eficacia del fármaco relativa a la intensidad del dolor; el potencial de desencadenar dependencia; la historia previa de intolerancia y respuestas idiosincrásicas; el perfil farmacodinámico; la respuesta a los tratamientos agudos previos; la estratificación del paciente en lo referente al grado de intratabilidad a tratamientos agudos.^(50,51)

No existen estudios clase I de medicamentos sintomáticos en el tratamiento agudo en individuos con migraña crónica, se debe utilizar las evidencias existentes para migraña episódica. Se debe realizar tratamiento agudo pensando en su extensión para la etapa de transición, debiéndose priorizar, en ese sentido, los antiinflamatorios no hormonales, los corticosteroides y los neuromoduladores. El valproato de sodio, sulfato de magnesio, la clorpromazina y el haloperidol son medi-

camentos con efectos analgésicos y neuromoduladores de posible uso tanto hospitalario como extrahospitalario.⁽⁵²⁻⁵⁴⁾ La clorpromazina y el haloperidol también pueden ser utilizados por el paciente en gotas sublinguales, considerándose la más rápida absorción y el menor metabolismo de primer pasaje.

El uso parenteral de valproato de sodio,⁽⁵⁵⁾ sulfato de magnesio,⁽⁵⁶⁾ clorpromazina,^(57,58) haloperidol,⁽⁵⁹⁾ olanzapina,^(60,61) lidocaína⁽⁵⁷⁾ y propofol⁽⁶²⁾ es particularmente útil en el tratamiento en ambiente hospitalario, y el uso de los cuatro primeros y/o de sus análogos^(63,64) puede ser extendido para el tratamiento de transición y/o prevención. La dihidroergotamina parenteral, particularmente útil en el tratamiento de crisis de migraña, de exacerbaciones de migraña crónica y de cefaleas rebote,⁽⁵⁷⁾ no está disponible en Brasil y apenas en algunos países de América Latina.

Tratamiento de transición

El tratamiento de transición es aquel que involucra medidas de duración limitada (menor que 30 días) precedentes o concomitantes al inicio del tratamiento preventivo. Ellas son: discontinuidad del fármaco en uso excesivo, si está presente; tratamiento sintomático de la cefalea rebote con analgésicos/antimigrañosos; tratamiento de los síntomas de abstinencia.

La discontinuidad del fármaco en uso excesivo, también llamada de desintoxicación, debe ser realizada, si es posible, de forma abrupta, excepto cuando están asociadas con barbitúricos, benzodiazepinas y opioides, situaciones en que la retirada necesita ser gradual.

Para tratar las crisis de cefalea, se debe estimular medidas no farmacológicas. Cuando son utilizadas, las medicaciones sintomáticas deberán ser diferentes de aquellas de las cuales se venía haciendo uso excesivo y en una frecuencia limitada a dos días por semana.

Los síntomas de abstinencia pueden ser tratados con antieméticos y corticosteroides, sin embargo las evidencias en lo referente a su eficacia son limitadas o contradictorias.⁽⁶⁵⁻⁶⁸⁾

Aún como el tratamiento de transición, el uso de corticosteroides puede ser realizado por cortos períodos, preferencialmente de hasta siete días, y en pacientes de difícil control sometidos a tratamientos preventivos⁽⁶¹⁾ y/o aquellos pacientes con migraña crónica asociada a uso excesivo de analgésicos del tipo "complejo" (más de un año de cronicidad, uso excesivo de medicaciones combinadas, múltiples comorbilidades psiquiátricas y tentativa[s] de "desintoxicación" previa[s]).⁽⁶⁹⁾

Tratamiento preventivo

Pocos medicamentos fueron probados para el tratamiento preventivo de migraña crónica. La onabotulinumtoxinA^(70,71) y el topiramato⁽⁷²⁻⁷⁴⁾ tiene estudios clase I y nivel de evidencia A, y el valproato de sodio,⁽⁷⁵⁾ un estudio clase I y nivel de evidencia B. La duración del tratamiento preventivo en la migraña crónica no está establecida, pero hay datos demostrando un substancial índice de recidiva en pacientes tratados por un año o menos con la suspensión precoz del tratamiento (inferior a un año).^(54,74)

a) Topiramato

El uso de topiramato en el tratamiento profiláctico de la migraña "episódica" se basa en estudios clase I con nivel de evidencia A.⁽⁷⁶⁻⁷⁸⁾ Estudios doble ciegos, placebo controlados, aleatorios y grupo paralelos, que evaluaron pacientes portadores de migraña crónica con uso excesivo de analgésicos, mostraron que el topiramato en dosis relativamente bajas (50 mg a 100 mg/día) redujo la frecuencia de los días con dolor^(71,74) y mejoró la calidad de vida de esos pacientes.⁽⁷⁹⁾ Esta acción fue más eficiente después de las primeras cuatro semanas de uso de la droga.⁽⁷⁹⁾

b) Valproato de sodio y divalproato

También se recomiendan valproato de sodio y divalproato en la profilaxis de la migraña episódica basado en estudios clase I con nivel de evidencia A.⁽⁸⁰⁻⁸²⁾ Un estudio con valproato de sodio mostró también eficacia en el tratamiento de la migraña crónica, en dosis en torno de 1.000 mg/día, demostrando mayor eficacia cuando comparado al de la cefalea del tipo tensional crónica.

c) Otros fármacos

La amitriptilina, gabapentina, pregabalina y la tizanidina, aunque hayan sido estudiadas en la cefalea crónica diaria y hayan revelado eficacia (niveles de evidencia variando de I a III), no fueron investigados específicamente para la migraña crónica. La metisergida, un medicamento profiláctico muy útil en el manejo de pacientes de difícil manejo,⁽⁸³⁾ se viene tornando progresivamente indisponible en los mercados local e internacional.

Los procedimientos de neuroestimulación,⁽⁸⁴⁾ apesar de promisorios, aún no tienen bien establecido su papel. De la misma forma, los medicamentos comprobadamente preventivos para la migraña en su forma "episódica" pueden ser usados de forma aislada o combinada,

aunque no haya evidencia de la eficacia de ellos para la migraña crónica.⁽⁵³⁾

d) *Toxina botulínica del tipo A*

La onabotulinumtoxinA está indicada en el tratamiento profiláctico de la migraña crónica, en pacientes de 18 a 65 años.^(71,85)

Dos estudios (Phase I/II REsearch Evaluating Migraine Prophylaxis Therapy [PREEMPT I e PREEMPT II]),^(70,71) al utilizar un protocolo nuevo de aplicación de la toxina, demostraron reducción del número de días con cefalea y con migraña, de la intensidad y del número de horas de dolor, del consumo de triptanes y de otros medicamentos analgésicos,^(71,85) independientemente de la interrupción del uso excesivo de analgésicos. La mejora de esos parámetros promovió un incremento en la calidad de vida de los pacientes^(71,85) (clase I de evidencia).

Cada sesión debe repetirse después de 12 semanas hasta obtener una respuesta satisfactoria, por 2-3 ciclos⁽⁸⁶⁾ como mínimo. En los pacientes que no obtengan respuesta satisfactoria después de ese período no existe evidencia de beneficio en la continuidad del tratamiento.⁽⁸⁷⁾ No existe consenso en lo referente a la duración del tratamiento. Es importante resaltar que en los estudios hubo acompañamiento durante 56 semanas.^(71,85) La presencia de alopinia⁽⁸⁸⁾ es considerada un factor predictivo de buena respuesta. El uso de la onabotulinumtoxinA ya es aceptada como tratamiento profiláctico de primera línea en pacientes con migraña crónica o como de segunda línea en aquellos individuos farmacoresistentes.⁽⁸⁹⁾

Estudios recientes demostraron eficacia semejante entre onabotulinumtoxinA y el topiramato en el tratamiento profiláctico de la migraña crónica, y los pacientes que recibieron onabotulinumtoxinA revelaron menos efectos colaterales y menor índice de abandono al tratamiento⁽⁹⁰⁾ (clase II de evidencia). La OnabotulinumtoxinA representa un arma más en el modesto arsenal terapéutico para la migraña crónica.

Tratamientos no farmacológicos y terapias complementarias

El uso de medidas no farmacológicas y de terapias complementarias en la migraña crónica es limitado por la falta de estudios en esa condición específica. Una excepción a esta afirmación es la acupuntura, que fue evaluada, obteniéndose resultados promisorios.⁽⁹¹⁾

Las medidas no farmacológicas y las terapias complementarias más utilizadas por los pacientes, a pesar de evidencias sólidas,⁽⁹²⁻⁹⁵⁾ incluyen: valorizar el inicio del

tratamiento con cambio de las actividades, tales como interrumpir las actividades en general durante una semana; yoga; meditación; relajamiento; terapias físicas de relajamiento; masajes; termoterapia; higiene del sueño; hábitos alimentarios regulares y saludables; restricción dietética específica para aquellos pacientes que presentan desencadenantes alimentarios; limitación del consumo de cafeína; actividad aeróbica ligera a moderada con regularidad; manejo del estrés; terapia cognitiva comportamental; busca de actividades y pensamientos placenteros; acupuntura y biofeedback.

AUTORES

- **Alex Rodrigo Espinoza Giacomozzi.** Neurólogo de adultos, profesor adjunto de la Universidad de Santiago de Chile y miembro del Grupo de Cefaleas de la Sociedad de Neurología, Psiquiatría y Neurocirugía (Sonepsyn).

- **Alexander Parajeles Vindas.** Profesor de la Universidad de Costa Rica y jefe del Servicio de Neurología del Hospital San Juan de Dios, Costa Rica.

- **Ariovaldo Alberto da Silva Junior.** Doctor en Neurociencias, Universidad Federal de Minas Gerais (UFMG); profesor de Neurología - Unifenas-BH; asistente del Ambulatorio de Cefaleas del Hospital das Clínicas de la UFMG.

- **Carlos Alberto Bordini.** Máster y doctor en Neurología en la Facultad de Medicina de Ribeirão Preto - USP. Profesor de Neurología de la Facultad de Medicina Barão de Mauá.

- **Carlos Federico Buonanotte.** Profesor de Neurología de la Universidad Nacional de Córdoba, Argentina.

- **Célia Aparecida de Paula Roesler.** Neuróloga titular de la Academia Brasileña de Neurología y miembro de las Sociedades Brasileña e Internacional de Cefalea.

- **Cláudio Manoel Brito.** Máster en Neurología en la Universidad Federal Fluminense (UFF) y profesor de Neurología del Centro Universitario de Volta Redonda.

- **Cristina Perez.** Profesora adida de la Facultad de Medicina de la Universidad de la República, Montevideo, Uruguay, y jefe del Servicio de Neurología del Hospital Maciel.

- **Deusvenir de Souza Carvalho.** Médico neurólogo, profesor Adjunto Doctor de Neurología Clínica de la Disciplina de Neurología y jefe del Sector de Investigación y Tratamiento de las Cefaleas de la Escuela Paulista de Medicina (EPM) de la Universidad Federal de São Paulo (Unifesp).

- **Djair Dantas Pereira de Macedo.** Profesor adjunto de Neurología de la UFRN y miembro de la Sociedad Brasileira e Internacional de Cefaleia.

- **Elcio Juliato Piovesan.** Doctor en Clínica Médica en la Universidad Federal de Paraná (UFPR) y docente en Medicina en la UFPR.
- **Elder Machado Sarmiento.** Máster en Neurología por la UFF y presidente de la Asociación Latinoamericana de Cefalea.
- **Eliana Meire Melhado.** Doctora en Neurología en la Universidad Estatal de Campinas y docente de Neurología de la Facultad de Medicina de Catanduva (SP).
- **Fabiola Dach Éckeli.** Doctora en Neurología en la Facultad de Medicina de Ribeirão Preto de la Universidad de São Paulo (FMRP-USP). Neuróloga del Hospital das Clínicas da FMRP-USP.
- **Fernando Kowacs.** Neurólogo. Doctor en Medicina en la UFRGS. Profesor adjunto del Departamento de Clínica Médica de la Universidad Federal de Ciencias de la Salud de Porto Alegre. Miembro titular de la Academia Brasileira de Neurología.
- **Fidel Sobrino.** Profesor de Posgrado de Neurología de la Universidad de La Sabana, Bogotá, Colombia.
- **Getúlio Daré Rabello.** Doctor en Neurología en la FMUSP.
- **Grisel Rada.** Coordinadora de la Unidad de Neurología del Hospital Pérez Carreño, Caracas, Venezuela.
- **Jano Alves de Souza.** Máster y doctor en Neurología en la UFF y profesor adjunto de Neurología de la UFF.
- **Juan Carlos Durán.** Profesor de Fisiología de la Universidad Mayor de San Andrés, La Paz, Bolivia.
- **Juana Rosa Casanovas.** Médica clínica y neuróloga adjunta del Hospital Vargas de Caracas de la Universidad Central de Venezuela.
- **Leandro Cotoni Calia.** Doctor en Neurología en la EPM/Unifesp y profesor titular de la Universidad de Santo Amaro (SP).
- **Luis Roberto Partida Medina.** Profesor titular de Posgrado de Neurología de la Universidad de Guadalajara, México.
- **Luiz Paulo de Queiroz.** Neurólogo de la Universidad Federal de Santa Catarina y Doctor en Ciencias/Neurología en la Unifesp.
- **Marcelo Cedrinho Ciciarelli.** Doctor en Neurología en la FMRP-USP. Docente de Neurología del Centro Educativo Barão de Mauá, en Ribeirão Preto.
- **Marcelo Moraes Valença.** Doctor y libre docencia de la FMRP-USP y Profesor Asociado de la Universidad Federal de Pernambuco.
- **Maria Cusicanqui.** Médica neuróloga de adultos del Hospital das Clínicas y profesora de Semiología de la Universidad Mayor de San Andrés, en La Paz, Bolivia.
- **Maria Karina Velez Jimenez.** Médica neuróloga clínica del Hospital Especialidades Centro Médico La Raza. Miembro del Grupo de Cefaleas de la Academia Mexicana de Neurología.
- **Maria Tereza Goycochea.** Médica neuróloga de Adultos y miembro del Grupo de Cefaleas de la Sociedad Neurológica Argentina.
- **Mário Fernando Prieto Peres.** Profesor del Curso de Posgrado de Neurología y Neurociencias de la Unifesp. Investigador sénior del Instituto del Cerebro del Hospital Israelita Albert Einstein.
- **Mario Victor Fuentealba Sandoval.** Profesor asociado de Neurología de la Universidad de Concepción, Chile.
- **Maurice Borges Vincent.** Doctor en Cefaleas/Neurología en la Universidad de Trondheim, Noruega; miembro del Cuerpo Editorial de Cephalalgia; profesor asociado de la Facultad de Medicina de la Universidad Federal de Rio de Janeiro (UFRJ); jefe del Servicio de Neurología del Hospital Universitario Clementino Fraga Filho (HUCFF) de la UFRJ.
- **Michel Volcy Gomes.** Médico neurólogo especialista en Cefaleas, presidente del Capítulo de Cefaleas de la ASS Colombiana de Neurología y Miembro del Comité de Educación de AHS.
- **Mónica Diez.** Médica neuróloga de la Universidad de Buenos Aires, Argentina.
- **Nayeska Aranaga.** Neuróloga clínica de la Universidad Central de Venezuela y médico adjunto del Hospital Vargas.
- **Nelson Barrientos.** Profesor titular de Neurología de la Universidad Diego Portales y de la Universidad de Santiago, Chile.
- **Pedro André Kowacs.** Médico neurólogo.
- **Pedro Ferreira Moreira Filho.** Profesor asociado IV de Neurología de la Facultad de Medicina de la Universidad Federal Fluminense.

REFERÊNCIAS

1. International Headache Society Classification Subcommittee. International classification of headache disorders, 2nd edition. Cephalalgia. 2004;24(suppl 1):1-160.
2. Atlas of Headache Disorders and Resources in the World 2011. Geneva: WHO; 2011.

3. Stovner Lj, Hagen K, Jensen R, Katsarava Z, Lipton R, Scher A, et al. The global burden of headache: a documentation of headache prevalence and disability worldwide. *Cephalalgia*. 2007;27(3):193-210.
4. Natoli JL, Manack A, Dean B, Butler Q, Turkel CC, Stovner L, et al. Global prevalence of chronic migraine: a systematic review. *Cephalalgia*. 2010;30(5):599-609.
5. Lipton RB, Bigal ME, Diamond M, Freitag F, Reed ML, Stewart WF; AMPP Advisory Group. Migraine prevalence, disease burden, and the need for preventive therapy. *Neurology*. 2007;68(5):343-9.
6. Silva Junior AA, Tavares RM, Lara RP, Faleiros BE, Gomez RS, Teixeira AL. Frequency of types of headache in the tertiary care center of the Hospital das Clínicas of the Universidade Federal de Minas Gerais, MG, Brazil. *Rev Assoc Med Bras*. 2012;58(6):709-13.
7. Davies P. Medication overuse headache: a silent pandemic. *Pain*. 2012;153(1):7-8. Comment in: *Pain*. 2012;153(1):56-61.
8. Allena M, Katsarava Z, Nappi G; COMOESTAS Consortium. From drug-induced headache to medication overuse headache. A short epidemiological review, with a focus on Latin American countries. *J Headache Pain*. 2009;10(2):71-6. Comment in: *J Headache Pain*. 2009;10(6):477-8; author reply 479-80.
9. Manack A, Buse DC, Serrano D, Turkel CC, Lipton RB. Rates, predictors, and consequences of remission from chronic migraine to episodic migraine. *Neurology*. 2011;76(8):711-8. Comment in: *Neurology*. 2011;76(8):682-3.
10. Buse DC, Manack A, Serrano D, Turkel C, Lipton RB. Socio-demographic and comorbidity profiles of chronic migraine and episodic migraine sufferers. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2010;81(4):428-32.
11. Stokes M, Becker WJ, Lipton RB, Sullivan SD, Wilcox TK, Wells L, et al. Cost of health care among patients with chronic and episodic migraine in Canada and the USA: results from the International Burden of Migraine Study (IBMS). *Headache*. 2011;51(7):1058-77.
12. Cevoli S, Sancisi E, Pierangeli G, Grimaldi D, Zanigni S, Nicodemo M, et al. Chronic daily headache: risk factors and pathogenic considerations. *Neurol Sci*. 2006;27(suppl. 2):S168-S173.
13. 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. Comment in: *Neurology*. 1997;49(2):638-9.
14. Saper JR. The mixed headache syndrome: a new perspective. *Headache*. 1982;22(6):284-6.
15. Mathew NT. Transformed migraine. *Cephalalgia*. 1993;13(suppl. 12):78-83.
16. Olesen J, Boussier MG, Diener HC, Dodick D, First M, Goadsby PJ, et al. Headache Classification Committee. New appendix criteria open for a broader concept of chronic migraine. *Cephalalgia*. 2006;26:742-6. Comment in: *Cephalalgia*. 2007;27(5):469; author reply 469-70.
17. Suh GI, Park JW, Shin HE. Differences in clinical features and disability according to the frequency of medication use in patients with chronic migraine. *J Clin Neurol*. 2012;8(3):198-203.
18. Pozo-Rosich P. Migraña crónica: epidemiología e impacto. *Rev Neurol*. 2012 (suppl. 2):S3-S11.
19. Goadsby PJ, Charbit AR, Andreou AP, Akerman S, Holland PR. Neurobiology of migraine. *Neuroscience*. 2009;161(2):327-41.
20. Lipton RB. Tracing transformation: chronic migraine classification, progression, and epidemiology. *Neurology*. 2009;72(5 suppl.):S3-S7.
21. Srikiatkachom A. Chronic daily headache: a scientist's perspective. *Headache*. 2002;42(6):523-37.
22. Kruit MC, van Buchem MA, Launer LJ, Terwindt GM, Ferrari MD. Migraine is associated with an increased risk of deep white matter lesions, subclinical posterior circulation infarcts and brain iron accumulation: the population-based MRI CAMERA study. *Cephalalgia*. 2010;30(2):129-36.
23. Spector JT, Kahn SR, Jones MR, Jayakumar M, Dalal D, Nazarian S. Migraine headache and ischemic stroke risk: an updated meta-analysis. *Am J Med*. 2010;123(7):612-24. Comment in: *Am J Med*. 2011;124(8):e9; author reply e11. *Evid Based Med*. 2010;15(6):193-4.
24. Chen YC, Tang CH, Ng K, Wang SJ. Comorbidity profiles of chronic migraine sufferers in a national database in Taiwan. *J Headache Pain*. 2012;13(4):311-9.
25. Yoon G, Baggaley S, Bacchetti P, Fu YH, Digre KB, Ptáček LJ. Clinic-based study of family history of vascular risk factors and migraine. *J Headache Pain*. 2005;6(5):412-6.
26. Bigal ME, Kurth T, Santanello N, Buse D, Golden W, Robbins M, et al. Migraine and cardiovascular disease: a population-based study. *Neurology*. 2010;74(8):628-35. Comment in: *Neurology*. 2010;74(8):622-3.
27. Tembl J, Lago A, Sevilla T, Solis P, Vilchez J. Migraine, patent foramen ovale and migraine triggers. *J Headache Pain*. 2007;8(1):7-12.
28. Garg P, Servoss SJ, Wu JC, Bajwa ZH, Selim MH, Dineen A, et al. Lack of association between migraine headache and patent foramen ovale: results of a case-control study. *Circulation*. 2010;121(12):1406-12. Comment in: *Circulation*. 2010;121(12):1377-8. *Circulation*. 2010;122(24):e582; author reply e583. *Circulation*. 2010;122(24):e581; author reply e583.
29. Merikangas KR, Angst J, Isler H. Migraine and psychopathology. Results of the Zurich cohort study of young adults. *Arch Gen Psychiatry*. 1990;47(9):849-53.
30. Teixeira AL, Costa EA, da Silva AA Jr, dos Santos IA, Gómez RS, Kummer A, et al. Psychiatric comorbidities of chronic migraine in community and tertiary care clinic samples. *J Headache Pain*. 2012;13(7):551-5.
31. Ottman R, Lipton RB, Ettinger AB, Cramer JA, Reed ML, Morrison A, et al. Comorbidities of epilepsy: results from the Epilepsy Comorbidities and Health (EPIC) survey. *Epilepsia*. 2011;52(2):308-15.
32. von Brevern M, Neuhauser H. Epidemiological evidence for a link between vertigo and migraine. *J Vestib Res*. 2011;21(6):299-304.
33. Kister I, Caminero AB, Herbert J, Lipton RB. Tension-type headache and migraine in multiple sclerosis. *Curr Pain Headache Rep*. 2010;14(6):441-8.
34. de Tommaso M, Sardaro M, Serpino C, Costantini F, Vecchio E, Prudeniano MP. Fibromyalgia comorbidity in primary headaches. *Cephalalgia*. 2009;29(4):453-64.
35. Peres MF, Young WB, Kaup AO, Zukerman E, Silberstein SD.

- Fibromyalgia is common in patients with transformed migraine. *Neurology*. 2001;57(7):1326-8.
36. Riedl A, Schmidtmann M, Stengel A, Goebel M, Wisser AS, Klapp BF, et al. Somatic comorbidities of irritable bowel syndrome: a systematic analysis. *J Psychosom Res*. 2008;64 (6):573-82.
 37. Stuginski-Barbosa J, Macedo HR, Bigal ME, Speciali JG. Signs of temporomandibular disorders in migraine patients: a prospective, controlled study. *Clin J Pain*. 2010; 26(5):418-21.
 38. Gonçalves DA, Camparis CM, Speciali JG, Franco AL, Castanharo SM, Bigal ME. Temporomandibular disorders are differentially associated with headache diagnoses: a controlled study. *Clin J Pain*. 2011;27(7):611-5.
 39. Katsarava Z, Schneeweiss S, Kurth T, Kroener U, Fritsche G, Eikermann A, et al. Incidence and predictors for chronicity of headache in patients with episodic migraine. *Neurology*. 2004;62:788-90.
 40. Bigal ME, Serrano D, Buse D, Scher A, Stewart WF, Lipton RB. Acute migraine medications in evolution from episodic to chronic migraine: a longitudinal population-based study. *Headache*. 2008;48:1157-68.
 41. Scher AI, Stewart WF, Ricci JA, Lipton RB. Factors associated with the onset and remission of chronic daily headache in a population-based study. *Pain*. 2003;106:81-9.
 42. Bigal ME, Lipton RB. Obesity is a risk factor for transformed migraine but not chronic tension-type headache. *Neurology*. 2006;67(2):252-7.
 43. Scher AI, Lipton RB, Stewart WF. Habitual snoring as a risk factor for chronic daily headache. *Neurology*. 2003;60(8):1366-8.
 44. Scher AI, Stewart WF, Lipton RB. Caffeine as a risk factor for chronic daily headache: a population-based study. *Neurology*. 2004;63:2022-7.
 45. Tietjen GE, Peterlin BL, Brandes JL, Hafeez F, Hutchinson S, Martin VT, et al. Depression and anxiety: effect on the migraine-obesity relationship. *Headache*. 2007;47:866-75. Comment in: *Headache*. 2007;47(6):876-7.
 46. Scher AI, Stewart WF, Buse D, Krantz DS, Lipton RB. Major life changes before and after the onset of chronic daily headache: a population-based study. *Cephalalgia*. 2008;28(8):868-76.
 47. Lipton RB, Silberstein SD, Saper JR, Bigal ME, Goadsby PJ. Why headache treatment fails. *Neurology*. 2003;60(7): 1064-70.
 48. Yu S, Liu R, Zhao G, Yang X, Qiao X, Feng J, et al. The prevalence and burden of primary headaches in China: a population-based door-to-door survey. *Headache*. 2012;52(4):582-91.
 49. Stuginski-Barbosa J, Dach F, Bigal M, Speciali JG. Chronic pain and depression in the quality of life of women with migraine - A controlled study. *Headache*. 2012;52(3):400-8.
 50. Valença MM, Valença LPAA, Bordini C, Farias da Silva W, Speciali JG. Cefaleia de "difícil controle". *Migrâneas & Cefaleias*. 2003;6(4):117-20.
 51. Silberstein SD, Dodick DW, Pearlman S. Defining the pharmacologically intractable headache for clinical trials and clinical practice. *Headache*. 2010;50(9):1499-506. Comment in: *Headache*. 2010; 50(10):1637-9. *Headache*. 2011; 51(2):310-1.
 52. Sociedade Brasileira de Cefaleia. Recomendações para o tratamento da crise migranosa. *Arq Neuropsiquiatr*. 2000; 58(2-A):371-89.
 53. Sociedade Brasileira de Cefaleia. Recomendações para o tratamento profilático da migrânea. *Arq Neuropsiquiatr*. 2002; 60(1):159-69.
 54. Pascual J. Chronic migraine: treatment. *Rev Neurol*. 2012; 54(suppl. 2):S31-8. [Article in Spanish]
 55. Schwartz TH, Karpistikiy VV, Sohn RS. Intravenous valproate sodium in the treatment of daily headache. *Headache*. 2002; 42(6):519-22.
 56. Demirkaya S, Vural O, Dora B, Topçuoğlu MA. Efficacy of intravenous magnesium sulfate in the treatment of acute migraine attacks. *Headache*. 2001;41(2):171-7.
 57. Paemeleire K, Crevits L, Goadsby PJ, Kaube H. Practical management of medication-overuse headache. *Acta Neurol Belg*. 2006;106(2): 43-51.
 58. Lane RL, Ross R. Intravenous chlorpromazine - preliminary results in acute migraine. *Headache*. 1985;25(6):302-4.
 59. Monzillo PH, Nemoto PH, Costa AR, Sanvito WL. Acute treatment of migraine in emergency room: comparative study between dexametasona and haloperidol. Preliminary results. *Arq Neuropsiquiatr*. 2004;62(2B):513-8. [Article in Portuguese].
 60. Hill CH, Miner JR, Martel ML. Olanzapine versus droperidol for the treatment of primary headache in the emergency department. *Acad Emerg Med*. 2008;15(9):806-11.
 61. Silberstein SD, Peres MF, Hopkins MM, Shechter AL, Young WB, Rozen TD. Olanzapine in the treatment of refractory headache. *Headache*. 2002;42(6):515-8.
 62. Mendes PM, Silberstein SD, Young WB, Rozen TD, Paolone MF. Intravenous propofol in the treatment of refractory headache. *Headache*. 2002;42(7):638-41.
 63. Dusitanond P, Young WB. Neuroleptics and migraine. *Cent Nerv Syst Agents Med Chem*. 2009;9(1):63-70.
 64. Krymchantowski AV, Jevoux C, Moreira PF. An open pilot study assessing the benefits of quetiapine for the prevention of migraine refractory to the combination of atenolol, nortriptyline, and flunarizine. *Pain Med*. 2010;11(1):48-52.
 65. Obermann M, Katsarava Z. Management of medication-overuse headache. *Expert Rev Neurother*. 2007;7(9):1145-55.
 66. Pageler L, Katsarava Z, Diener HC, Limmroth V. Prednisone vs. placebo in withdrawal therapy following medication overuse headache. *Cephalalgia*. 2008;28(2):152-6. Comment in: *Cephalalgia*. 2008; 28(9):999-1000; author reply 1000.
 67. Katsarava Z, Holle D, Diener HC. Medication overuse headache. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2009;9(2):115-9.
 68. Zeeberg P, Olesen J, Jensen R. Discontinuation of medication overuse in headache patients: recovery of therapeutic responsiveness. *Cephalalgia*. 2006;26:1192-8. Comment in: *Cephalalgia*. 2007; 27(6):568; author reply 568-9.
 69. Rossi P, Jensen R, Nappi G, Allena M; COMOESTAS Consortium. A narrative review on the management of medication overuse headache: the steep road from experience to evidence. *J Headache Pain*. 2009;10(6):407-17. Erratum in *J Headache Pain*. 2010; 11(1):85.
 70. Dodick DW, Turkel CC, DeGryse RE, Aurora SK, Silberstein SD, Lipton RB, et al; PREEMPT Chronic Migraine Study Group. OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine: pooled results from the double-blind, randomized, placebo-controlled phases of

- the PREEMPT clinical program. *Headache*. 2010;50(6):921-36. Comment in: *Curr Pain Headache Rep*. 2011;15(1):4-7. *Headache*. 2011; 51(6):1002-3; author reply 1003-5.
71. Diener HC, Dodick DW, Aurora SK, Turkel CC, DeGryse RE, Lipton RB, et al.; PREEMPT 2 Chronic Migraine Study Group. OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine: results from the double-blind, randomized, placebo-controlled phase of the PREEMPT 2 trial. *Cephalalgia*. 2010;30(7):804-14.
 72. Silberstein SD, Lipton RB, Dodick DW, Freitag FG, Ramadan N, Mathew N, et al.; Topiramate Chronic Migraine Study Group. Efficacy and safety of topiramate for the treatment of chronic migraine: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Headache*. 2007;47(2):170-80. Comment in: *Nat Clin Pract Neurol*. 2007;3(8):434-5.
 73. Silvestrini M, Bartolini M, Coccia M, Baruffaldi R, Taffi R, Provinciali L. Topiramate in the treatment of chronic migraine. *Cephalalgia*. 2003;23(8):820-4.
 74. Diener HC, Bussone G, Van Oene JC, Lahaye M, Schwalen S, Goadsby PJ; TOPMAT-MIG-201 (TOP-CHROME) Study Group. Topiramate reduces headache days in chronic migraine: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Cephalalgia*. 2007;27(7): 814-23. Erratum in: *Cephalalgia*. 2007;27(8):962.
 75. Yurekli VA, Akhan G, Kutluhan S, Uzar E, Koyuncuoglu HR, Gultekin F. The effect of sodium valproate on chronic daily headache and its subgroups. *J Headache Pain*. 2008;9(1):37-41. Comment in: *J Headache Pain*. 2008; 9(1):3-4
 76. Silberstein SD, Neto W, Schmitt J, Jacobs D; MIGR-001 Study Group. Topiramate in migraine prevention: results of a large controlled trial. *Arch Neurol*. 2004;61(4):490-5.
 77. Brandes JL, Saper JR, Diamond M, Couch JR, Lewis DW, Schmitt J, et al.; MIGR-002 Study Group. Topiramate for migraine prevention: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2004;291(8):965-73. Comment in: *J Pediatr*. 2004;145(3):419-20. *Expert Opin Pharmacother*. 2004 5(8):1837-40.
 78. Silberstein SD, Hulihan J, Karim MR, Wu SC, Jordan D, Karvois D, et al. Efficacy and tolerability of topiramate 200 mg/d in the prevention of migraine with/without aura in adults: a randomized, placebo-controlled, double-blind, 12-week pilot study. *Clin Ther*. 2006; 28(7):1002-11. Erratum in: *Clin Ther*. 2006;28(9): 1482.
 79. Silberstein S, Lipton R, Dodick D, Freitag F, Mathew N, Brandes J, et al. Topiramate treatment of chronic migraine: a randomized, placebo-controlled trial of quality of life and other efficacy measures. *Headache*. 2009; 49(8):1153-62.
 80. Hering R, Kuritzky A. Sodium valproate in the prophylactic treatment of migraine: a double-blind study versus placebo. *Cephalalgia*. 1992;12(2):81-4. Comment in: *Cephalalgia*. 1992;12(2):67.
 81. Silberstein SD, Collins SD. Safety of divalproex sodium in migraine prophylaxis: an open-label, long-term study. Long-term Safety of Depakote in Headache Prophylaxis Study Group. *Headache*. 1999;39(9):633-43. Comment in: *Headache*. 2001;41(5):515-7.
 82. Freitag FG, Collins SD, Carlson HA, Goldstein J, Saper J, Silberstein S, et al.; Depakote ER Migraine Study Group. A randomized trial of divalproex sodium extended-release tablets in migraine prophylaxis. *Neurology*. 2002;58(11):1652-9.
 83. Rowe A, Iachinski R, Rizelio V, Sato HK, Nascimento MT, Souza RK, et al. Hospital management of intractable headaches. The Instituto de Neurologia de Curitiba approach. *Headache Medicine*. 2011;2(4):194-9.
 84. Lionetto L, Negro A, Palmisani S, Gentile G, Del Fiore MR, Mercieri MS, et al. Emerging treatment for chronic migraine and refractory chronic migraine. *Expert Opin Emerg Drugs*. 2012;17(3):393-406.
 85. Aurora SK, Dodick DW, Turkel CC, et al.; PREEMPT 1 Chronic Migraine Study Group. OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine: results from the double-blind, randomized, placebo-controlled phase of the PREEMPT 1 trial. *Cephalalgia*. 2010;30(7):793-803.
 86. Diener HC. Detoxification for medication overuse headache is not necessary. *Cephalalgia*. 2012;32(5):423-7.
 87. Aurora S. Letter to the Editor. *Cephalalgia*. 2011;31(3):378-9.
 88. Cutrer FM, Mathew P, Garza I. Cutaneous allodynia as a prognostic factor in the treatment of migraine with Botulinum toxin. [Abstract PO-69]. Paper presented at: 52nd Annual Service Meeting of the American Headache Society. 2010 Jun 24-27; Los Angeles (CA).
 89. Frampton JE. OnabotulinumtoxinA (Botox®): a review of its use in the prophylaxis of headaches in adults with chronic migraine. *Drugs*. 2012;72(6):825-45.
 90. Mathew NT, Jaffri SF. A double-blind comparison of onabotulinumtoxinA (Botox®) and topiramate (Topamax) for the prophylactic treatment of chronic migraine: a pilot study. *Headache*. 2009;49(10):1466-78. Comment in: *Headache*. 2009;49(10):1401.
 91. Yang CP, Chang MH, Liu PE, Li TC, Hsieh CL, Hwang KL, et al. Acupuncture versus topiramate in chronic migraine prophylaxis: a randomized clinical trial. *Cephalalgia*. 2011; 31(15):1510-21.
 92. Rossi P, Di Lorenzo G, Malpezzi MG, Faroni J, Cesarino F, Di Lorenzo C, et al. Prevalence, pattern and predictors of use of complementary and alternative medicine (CAM) in migraine patients attending a headache clinic in Italy. *Cephalalgia*. 2005;25(7):493-506.
 93. Gaul C, Eismann R, Schmidt T, May A, Leinisch E, Wieser T, et al. Use of complementary and alternative medicine in patients suffering from primary headache disorders. *Cephalalgia*. 2009; 29(10):1069-78.
 94. Wells RE, Bertisch SM, Buettner C, Phillips RS, McCarthy EP. Complementary and alternative medicine use among adults with migraines/severe headaches. *Headache*. 2011;51(7): 1087-97.
 95. Kristoffersen ES, Grande RB, Aaseth K, Lundqvist C, Russell MB. Management of primary chronic headache in the general population: the Akershus study of chronic headache. *J Headache Pain*. 2012;13(2):113-20.

Correspondência

Carlos Alberto BordiniFaculdade de Medicina Barão de Mauá
cabord@com4.com.br

Recebido: 01/11/2012

Aceito: 03/11/2012

PRACTICE e ICPC-2 na abordagem de pacientes acometidos por cefaleia crônica diária

PRACTICE and ICPC-2 in the approach of patients affected by chronic daily headache

Rafael de Tasso Almada Picardi, Ariovaldo Alberto da Silva Júnior, Ruth Borges Dias, Enio Rodrigues da Silva, Paulo de Tasso Almada Picardi, Fidel Castro Meira, Vanessa Vilela Caires, Frederico Siqueira Araújo, Neson Morozini Júnior, Anna Carolina Gelini, Bianca Wilke Carvalho, Bruna Sobreira Britto, Camila Catizani Alvin, Camila Marcondes dos Santos, Carla Caroline Barreto Cunha, Carla Cassiana Souza Bueno, Francine Luiza Seganfredo, Jane Carolina Guimarães, Larissa Figueirêdo Carvalho, Laura Campos Egídio, Luiz Paulo Nunes Ferreira Tomaz, Marcelo Vassalo Visciani, Márcia Andrea Coutinho Mattos, Maria Rita de Souza Costa, Mariella Perraro Martins, Patrícia Bernardes Silva, Rômulo de Carvalho Quadros Barros, Thays Marchi

Picardi RTA, Silva AA, Jr, Dias RB, Silva ER, Picardi PTA, Meira FC, Caires VV, Araújo FS, Morozini N Jr, Gelini AC, Carvalho BW, Britto BS, Alvin CC, Santos CM, Cunha CCB, Bueno CCS, Seganfredo FL, Guimarães JC, Carvalho LF, Egídio LC, Tomaz LPNF, Visciani MV, Mattos MAC, Costa MRS, Martins MP, Silva PB, Barros RCQ, Marchi T. Practice e ICPC-2 na abordagem de pacientes acometidos por cefaleia crônica diária. *Headache Medicine*. 2012;3(4):173-80

RESUMO

Introdução: A CCD caracteriza-se por quinze episódios dolorosos mensais nos últimos três meses consecutivos. Na gênese do quadro encontram-se fatores como comorbidades psiquiátricas, abuso de analgésicos e fragilidade sociofamiliar. Abordar tais aspectos constitui tarefa importante na sua condução. **Objetivos:** Descrever a utilização do PRACTICE e ICPC-2 na abordagem da CCD. Avaliar quantitativamente o resultado da codificação pelo ICPC-2. **Metodologia:** Pacientes consecutivos apresentando CCD foram entrevistados utilizando o PRACTICE. A ferramenta compõe-se de sete domínios que exploram a dinâmica familiar no enfrentamento do problema. As informações foram codificadas pela ICPC-2, que permite a classificação das queixas da maneira enunciada, utilizando um sistema biaxial compreendendo sistemas orgânicos, psicológicos e sociais no primeiro eixo e as características do relato no segundo. **Resultados:** Foram abordados 14 pacientes, 86% mulheres e média de idade 42,7 anos. O diagnóstico mais frequente foi cefaleia por abuso de medicação, abrangendo 86% dos casos, com período de evolução médio da doença de 18,7 anos, e frequência semanal média de episódios dolorosos de 5,2 dias. Os códigos ICPC mais relevantes foram P01 (57,1%); P03 (57,1%); P18 (85,7%); Z10 (50%); Z20 (85,7%). **Conclusões:** A amostra apresentou características compatíveis com a literatura. A codificação pela ICPC-2 indicou fatores reconhecidamente

envolvidos na manutenção do quadro. O presente estudo é o primeiro utilizando as ferramentas PRACTICE e ICPC-2 na CCD e nas cefaleias em geral. A codificação dos dados qualitativos obtidos pelo PRACTICE através da ICPC-2, possibilitando a análise quantitativa dos relatos, não foi utilizada em outros trabalhos pelo conhecimento dos autores até o momento.

Palavras-chave: Cefaleia; Cefaleia crônica diária; Questionários; Atenção primária à saúde

ABSTRACT

Chronic daily headache (CDH) is characterized by 15 days with headache per month in the last three months. In its genesis, factors such as psychiatric comorbidities and painkillers abuse can be listed. It is important to address these factors. **Objectives:** To describe the use of PRACTICE and ICPC-2 in CDH and quantitatively evaluate the result of ICPC-2 coding. **Methodology:** Consecutive CDH patients were interviewed using PRACTICE. Seven domains, exploring the family dynamic facing the problem, compose this tool. The information obtained was coded using ICPC-2, which allows to classify the complaints in the manner they were spoken, using a biaxial system in which the organic, psychological and social systems are in the first axis and the account characteristics of are in the second one. **Results:** 14 patients were approached (86%

women, average age 42,7 years old). The most frequent diagnosis was migraine associated to medication overuse (86%), with an illness average duration of 18,7 years, and weekly average frequency of painful episodes of 5,2 days.

Conclusions: The sample characteristics were in accordance to what is found in the literature. Coding by ICPC-2 indicated known factors involved in clinical presentation maintenance. The present paper is the first using the PRACTICE tools and ICPC-2 in the approach of CDH and migraine. The authors are not aware of any previous paper describing the qualitative data coding obtained by PRATICE through ICPC-2.

Keywords: Headache; Chronic daily headache; Questionnaires; Primary health care

INTRODUÇÃO

A Cefaleia Crônica Diária (CCD) constitui síndrome caracterizada pela presença de cefaleia em pelo menos 15 dias por mês num período mínimo de três meses.⁽¹⁾ Trata-se de uma síndrome e não de um diagnóstico etiológico,⁽²⁾ mas o termo CCD é usado de forma corrente nos centros especializados em cefaleia, tendo em vista que é muito comum a demanda por atendimento de pacientes que sofriam de cefaleias episódicas e que com o tempo passaram a apresentá-la de forma diária ou quase diária.⁽³⁾ O conceito de CCD foi proposto por Silberstein et al.⁽⁴⁾ e abriga cefaleias primárias (as não relacionadas a alterações estruturais ou funcionais) e secundárias (as em que uma causa básica pode ser identificada), uma vez que o conceito expressa temporalidade e não etiopatogenia.⁽²⁾ As principais afecções que evoluem clinicamente como CCD e são nosologicamente contempladas pela International Classification of Headache Disorders (ICHD-II)(5) são a migrânea crônica (MC; CID-10 G43.3), a cefaleia do tipo tensional crônica (CTTC; G44.2) e a cefaleia por abuso de medicação (CAM; G44.41).^(1,2,5,6)

Diversos estudos populacionais estimaram a prevalência de CCD em cerca de 3% a 5% da população mundial em geral,⁽⁷⁻¹⁰⁾ dados corroborados em estudos conduzidos no Brasil.⁽¹¹⁻¹⁴⁾ Tal prevalência gera impacto significativo em termos econômicos e de saúde pública. Estima-se que 9% das consultas em atenção primária⁽¹⁴⁾ e quase 30% das consultas a neurologistas⁽¹⁵⁾ resultem de queixa principal de cefaleia, enquanto a CCD é responsável por 80% ou mais de todos os pacientes atendidos em serviços especializados em cefaleia⁽³⁾ e por até 70% dos atendimentos por cefaleias em centros terciários.⁽¹⁶⁾

A migrânea crônica, previamente conhecida por migrânea transformada na literatura,^(1,2,3) constitui a mais prevalente causa de CCD, atingindo cerca de 75% desses pacientes.⁽¹⁷⁾ A cefaleia do tipo tensional atinge 8% de prevalência na CCD,⁽¹⁶⁾ e o abuso de medicação, que pode ocorrer em todos os tipos de CCD, pode chegar a 80% dos pacientes.^(3,17) Abuso de medicamentos sintomáticos caracteriza dificuldade no diagnóstico diferencial e tratamento da CCD, uma vez que se relaciona com a perda das características clínicas clássicas das cefaleias,⁽¹⁸⁾ não permitindo o diagnóstico diferencial antes de dois meses após sua interrupção,⁽¹⁹⁾ e também com a perda em efetividade do tratamento profilático e aumento da taxa de refratariedade.⁽²⁰⁾ O abuso de medicação analgésica é independentemente associada à piora nos escores de qualidade de vida (QV) dos pacientes.⁽²¹⁾ A prevalência de comorbidades psiquiátricas em pacientes acometidos por CCD e abusadores pode chegar a 87,5%.⁽²²⁾ De fato, ainda não se conhece o mecanismo exato pelo qual a cefaleia se cronifica, mas a inter-relação com o uso abusivo de analgésicos e as comorbidades psiquiátricas vem sendo bem estabelecida, conforme tem mostrado diversos estudos realizados tanto em centros de atendimento especializado quanto na própria comunidade.^(23,24)

O elevado impacto da CCD na QV é bem documentado tanto através de estudos com questionários gerais de QV quanto em questionários específicos para QV em cefalialgia.⁽²⁵⁾ A presença de estresse atinge até 90% dos pacientes com CCD, sendo que pacientes nessa situação pontuam significativamente menos nos questionários de QV, sugerindo que estresse e baixa qualidade de vida estão relacionados tanto ao desenvolvimento quanto à manutenção da CCD.⁽²⁶⁾

O tratamento da CCD deve ser individualizado e integral, baseando-se em medidas farmacológicas e não farmacológicas,⁽²⁷⁾ compreendendo medidas gerais comportamentais, como mudança no estilo de vida, atividade física aeróbica regular e aprendizado da adaptação aos estressores, e medidas farmacológicas para analgesia e profilaxia. No caso da CAM, é imperativo o abandono do abuso de analgésicos para o sucesso do tratamento, interrupção dificultada pela frequência de sintomas de abstinência, que podem ocorrer em até 98% dos casos,⁽²⁷⁾ e pela ocorrência de piora clínica da cefaleia durante um período de 03 a 06 meses após a cessação do abuso,⁽²⁸⁾ o que dificulta a aderência do paciente. Porém cerca de 29,7% dos pacientes não retornam a um padrão episódico de dor, causa frequente de reincidência

no abuso e falha terapêutica.⁽²⁹⁾ O prognóstico da CCD ainda é motivo de controvérsia, mas sabe-se que longos períodos de abuso de medicações analgésicas relacionam-se a piores prognósticos.⁽²⁷⁾

Processos psíquicos, sociais e familiares estão envolvidos na transformação e manutenção do quadro e não podem ser negligenciados.⁽²⁾ São comuns na prática clínica os relatos de pacientes envolverem questões psicossociais e sociofamiliares, seja identificando gatilhos para as crises, justificando o abuso medicamentoso ou evidenciando impacto da dor nos sistemas sociofamiliares que muitas vezes retroalimenta e favorece a cronificação, aspectos reconhecidos por profissionais da área como desafiantes na sua abordagem, mas pouco estudados em pesquisas quantitativas e qualitativas adequadas. O núcleo familiar cada vez mais é valorizado e privilegiado como foco das políticas sociais no Brasil,⁽³⁰⁾ haja vista a existência de programas de destaque mundial como Bolsa Família e a Estratégia de Saúde da Família (ESF), transformando-se na unidade básica de atenção social e à saúde.⁽³¹⁾ Tal fato reflete-se bem no manejo de doenças crônicas de alta prevalência como hipertensão arterial sistêmica (HAS) e diabetes *mellitus* no âmbito da ESF, onde diversas ferramentas específicas de abordagem familiar são comumente utilizadas com bons resultados, sendo consideradas um acréscimo ao tratamento convencional.⁽³²⁾ O manejo da CCD, no entanto, encontra-se ainda distante dessa realidade. Pode-se dizer que as cefaleias como um todo carecem da valorização na saúde pública que seu impacto econômico e social bem documentado deveria garantir.

Buscando suprir essa lacuna, ampliar o cuidado, melhorar a escuta aos pacientes e captar as nuances sociais e familiares ao mesmo tempo em que se produzam dados científicos quantitativos, comparáveis e consistentes, o presente estudo buscou ferramentas da medicina de família e comunidade capazes de auxiliar essa tarefa.

FERRAMENTA PRACTICE

O acrônimo PRACTICE (*Presenting problem; Roles and structure; Affect; Communication; Time in life cycle; Illness in family; Coping with stress; Ecology*) consiste num instrumento de entrevista semiestruturada utilizado para o entendimento da dinâmica familiar no enfrentamento de problemas. Pode ser utilizado para organizar informações adquiridas da família em intervenções individuais ou grupais, sempre de forma objetiva e focada no problema em questão. Serve como guia na investigação do

problema e pode-se realizá-lo mais como conversa que como entrevista, sem seguir rigidamente sua ordem, mas em geral inicia-se a aplicação do instrumento definindo-se o problema apresentado, no caso, a cefaleia crônica diária de um dos membros. Esse primeiro momento pouco difere da queixa principal de uma avaliação formal.

No segundo passo, *Roles and structure*, identificam-se as regras e estrutura familiar, ou seja, explicita-se o papel de cada membro do agrupamento familiar no sistema e propõe-se a reflexão acerca das mudanças de papéis ocorridas durante as crises de cefaleia ou ao longo do período de cronificação da doença. Exemplos de estruturas familiares possíveis são a família nuclear, formada por familiares consanguíneos do paciente em foco, possuindo geralmente um núcleo de casal com seus filhos; as famílias monoparentais, formadas por um dos pais biológicos e um ou mais filhos; a família reconstituída, composta por membros de uma família que sofreu uma ruptura e passou a exibir uma nova configuração.

Affect investiga o afeto entre os membros da família diante do problema apresentado, os sentimentos de cada membro, identificando pontos de apoio emocional tanto quanto de tensão. A seguir busca-se compreender o padrão de comunicação familiar, tanto verbal quanto não verbal, em *Communication*. A definição do momento no ciclo de vida da família ocorre através da observação do entrevistador, ou seja, sem a necessidade de exteriorizar a questão, e auxilia a identificar as tensões mais comumente apresentadas ao longo de cada uma das fases evolutivas do grupamento familiar. Exemplos de *Time in life cycle* possíveis são as famílias recém-constituídas, as famílias com filhos adolescentes e as famílias chamadas de “ninho vazio”, onde o processo de desligamento dos filhos adultos é iminente ou recente. Em *Illness in family* investigam-se também outras doenças importantes na dinâmica familiar, presentes e passadas. A penúltima etapa explora as estratégias de enfrentamento de situações estressoras dos indivíduos. Há indivíduos, por exemplo, que assumem posturas proativas diante dos problemas, enquanto outros desestabilizam-se ou deprimem, sem direcionar seus esforços para a solução do problema.

Por fim, em *Ecology* produz-se o genograma/ecograma que permite ampliar e visualizar graficamente as relações familiares, entre as diversas gerações (sugere-se que o genograma estude no mínimo três gerações da família) e a rede de apoio social, econômico e cultural, bem como identificar situações de fragilidade social. A

ferramenta utiliza símbolos padronizados para construir a representação gráfica da dinâmica familiar capturada nos itens anteriores, auxiliando a família a perceber fragilidades na relação entre seus membros e com a comunidade e demonstrando o impacto de eventos ocorridos com um dos membros sobre os demais. Por resgatar essas informações, o genograma/ecograma pode ensejar oportunidade de reflexões acerca do problema; facilitar o planejamento de intervenções; enfatizar barreiras e padrões de comunicação e explorar aspectos emocionais. Mais que uma ferramenta de coleta de dados, é parte do processo terapêutico.⁽³¹⁾ O Anexo 01 apresenta o PRACTICE de um sujeito da pesquisa plenamente preenchido. Tal abordagem é comumente utilizada na atenção primária brasileira e na ESF.

FERRAMENTA ICPC-2

Ao longo das décadas de 60 e 70 diversos pesquisadores buscaram desenvolver uma classificação que atendesse às necessidades da atenção primária, onde grande parte das vezes o médico lida com problemas e não com diagnósticos. Após a conferência de Alma Ata em 1978 esses esforços foram potencializados pelo interesse da Organização Mundial de Saúde (OMS), um processo que culminou em 1987 com a publicação da *International Classification of Primary Care* (ICPC). Uma revisão em 1998 possibilitou a comparabilidade de seus códigos com a Classificação Internacional de Doenças (CID-10).⁽³³⁾ A *International Classification of Primary Care, 2nd edition* (ICPC-2)⁽³⁴⁾ consiste nessa revisão da ICPC e atua de maneira complementar à CID-10 nos serviços de atenção primária à saúde.⁽³⁵⁾ Sua estrutura permite a classificação das queixas do paciente da maneira como são enunciadas, através de um sistema biaxial que compreende os sistemas orgânicos, psicológicos e sociais no primeiro eixo enquanto o segundo eixo contempla as características do relato.⁽³⁵⁾ O primeiro eixo é sempre composto por uma letra e o segundo sempre por um número. A ICPC-2 é composta por dezessete capítulos que podem corresponder ao primeiro eixo do código, a saber, geral e inespecífico (A); sangue, órgãos hematopoiéticos e linfáticos (B); digestivo (D); olho (F); ouvido (H); circulatório (K); musculoesquelético (L); neurológico (N); psicológico (P); respiratório (R); pele (P); endocrinometabólico e nutricional (T); urológico (U); gravidez e planejamento familiar (W); aparelho genital feminino (X); aparelho genital masculino (Y) e problemas sociais (Z). Estudos nacionais demonstram a confiabilidade interobservador

desse instrumento, sugerindo um bom desempenho do mesmo na codificação dos dados de inquéritos de saúde compostos de questões abertas.⁽³⁵⁾

O presente artigo tem como objetivo descrever a utilização da codificação do PRACTICE através do ICPC-2 na abordagem da CCD num ambulatório de referência secundária em neurologia.

MÉTODOS

Trata-se de estudo transversal realizado em centro de atendimento secundário em neurologia.

O CEASC da Unifenas-BH constitui a referência para atendimento neurológico das Unidades Básicas de Saúde (UBSs) da Região Norte de Belo Horizonte. A cidade de Belo Horizonte, com população de aproximadamente 2,4 milhões de habitantes em 2010, localiza-se no sudeste brasileiro e está dividida em nove regiões administrativas, cabendo à Regional Norte a responsabilidade por cerca de 200 mil habitantes, dos quais 11 mil famílias são beneficiários do Programa Bolsa Família, que repassa recursos a famílias com renda *per capita* de até R\$140,00.⁽³⁶⁾ A Regional Norte conta com 19 UBSs responsáveis pela atenção primária à saúde da população que referenciam casos de maior complexidade e que demandam atendimento especializado ao Centro de Especialidades Médicas Norte (CEM-Norte), que através de parceria com a Unifenas-BH funciona nas dependências do CEASC. O CEASC constitui unidade de ensino, contando com a participação de acadêmicos de medicina, enfermagem e nutrição, entre outros, no atendimento à população e aliando rigor acadêmico e científico aos princípios da humanização no atendimento à saúde presentes no Sistema Único de Saúde (SUS) do Brasil. Dados de estudo conduzido nessa unidade informam que a demanda por atendimento no ambulatório de neurologia por queixas principais de cefaleia é de 30,7%,⁽³⁷⁾ dificultando por limitações de tempo e número de profissionais a abordagem e intervenção nos aspectos psicossociais dos pacientes acometidos por CCD, em suma, o atendimento integral a esses pacientes.

Os participantes foram selecionados por médicos neurologistas no ambulatório de neurologia do Centro de Ensino e Atenção à Saúde da Comunidade Edson Antônio Vellano (CEASC) durante as consultas neurológicas. Ao longo do primeiro semestre de 2010, 14 pacientes consecutivos diagnosticados por neurologistas através do ICHD-II (*International Classification of Headache Disorders – 2nd Edition*)⁽⁵⁾ e apresentando CCD

foram entrevistados por acadêmicos de medicina utilizando a ferramenta PRACTICE.

Os pacientes foram convidados à participação na pesquisa através da assinatura de Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) previamente aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Unifenas. As informações colhidas foram então codificadas utilizando-se o ICPC-2.

Os resultados foram utilizados na discussão dos casos e na elaboração de estratégias de intervenção. O projeto foi previamente aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Unifenas.

RESULTADOS

A amostra foi composta por 14 pacientes, 86% do sexo feminino. Quanto à idade, a amostra apresentou média de 42,71 anos, com mediana 38 e DP 12,06. A escolaridade, avaliada em anos frequentados sem levar em consideração o nível do ensino, apresentou média de 10,21 anos, mediana 11 e DP 3,78.

Quanto às características cefaliátricas da amostra, encontramos 86% de cefaleia por uso excessivo de medicação sintomática, 7% de migrânea crônica com aura e 7% de migrânea crônica sem aura. Em média os pacientes relataram um período de evolução diária ou quase diária da doença de 18,71 anos, com mediana 12,5 e DP 18,68. A frequência semanal de episódios dolorosos foi de 5,21 dias por semana em média, com mediana de 6 e DP 2,04.

A codificação do PRACTICE pelo ICPC-2 encontrou no domínio *Presenting problem* relatos mais frequentemente pertencentes ao capítulo psicológico do ICPC-2, como P01 (sensação de ansiedade/nervosismo/tensão) em 57,1% dos casos; P03 (sensação de depressão) em 57,1%; P04 (sentir/comportar de forma irritável/zangada) em 35,7%; P06 (perturbação de sono) 14,3%; P18 (abuso de medicação) em 85,7% dos casos.

Os domínios *Roles and structure*; *Affect*; *Communication* e *Ecology* foram agrupados por abordarem aspectos sociofamiliares. Encontramos nesses domínios uma queixa psicológica frequente, P04 em 21,4%. As demais queixas pertencem ao domínio social do ICPC-2, como Z01 (pobreza/problemas econômicos) em 35,7% dos casos; Z03 (problemas de habitação/vizinhança) 35,7%; Z05 (problemas com condições de trabalho) 14,3%; Z06 (problema de desemprego) 14,3%; Z10 (problema relacionado ao sistema de saúde) 50%; Z11 (problema relacionado a estar doente)

14,3%; Z12 (problema relacional com parceiro) 42,8%; Z20 (problema relacional com familiares) 85,7%; Z23 (perda/falecimento familiar) 28,6%; Z25 (ato ou acontecimento violento) 21,4%; Z24 (problema relacional com amigos) 21,4%. O domínio *Time in life cycle* não foi codificado pelo ICPC-2. O domínio *Illness in family* encontrou relato de história familiar de N01 (cefaleia) em 50% dos casos.

A Figura 1 representa um exemplo de elaboração de PRACTICE e posterior codificação pelo ICPC-2 coletado na pesquisa.

DISCUSSÃO

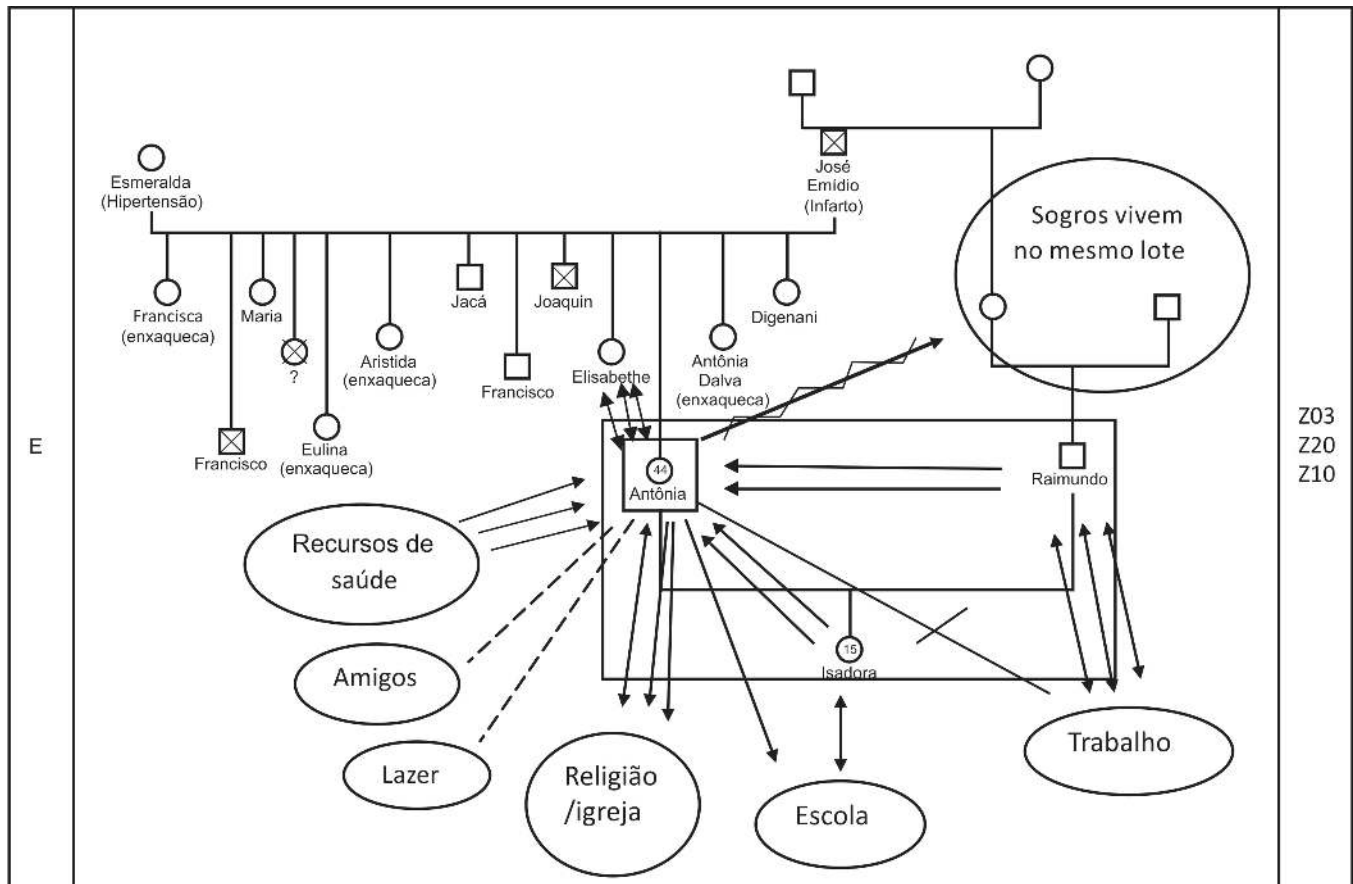
A principal limitação do estudo relaciona-se à exiguidade da amostra, apesar de termos encontrado resultados condizentes com a literatura de cefaleias. O achado de 86% da amostra pertencer ao sexo feminino encontra eco no estudo de Radat e cols.(38), em que as mulheres representavam 88,2% da população estudada em centro terciário. Na série clássica de Mathew e cols.(3) a média de idade nos pacientes com migrânea transformada foi 41 ± 12 anos e a duração da migrânea episódica até a transformação foi de 16 ± 11 anos. Os participantes do presente estudo apresentaram idade média de 42,71 anos, com mediana 38 e DP 12,06 e relataram um período de evolução diária ou quase diária da doença de 18,71 anos, com mediana 12,5 e DP 18,68.

Quanto às características cefaliátricas da amostra, o diagnóstico de CUEM em 86% é bem próximo da série de Mathew et al. que encontrou prevalência de abuso de medicações analgésicas em 87,2% dos casos.(3) O abuso, quando presente, é a maior causa de cronificação da dor(4) e relaciona-se à fisiopatologia da transformação da migrânea episódica em migrânea crônica possivelmente devido à diminuição do limiar de dor nos pacientes abusadores e ao prejudicar o efeito protetor das medicações profiláticas.(20) Os pacientes abusadores também apresentam maior prevalência de comorbidades psiquiátricas.(22)

A ferramenta PRACTICE, ao ampliar o foco do relato para o espectro sociofamiliar, propicia ao paciente e ao médico a reflexão acerca de fatores relacionados à cronificação da cefaleia pouco abordados em consultas formais. A Figura 1 mostra um exemplo de preenchimento do PRACTICE e também um caso típico do esquema de cronificação da cefaleia após eventos estressores e seu impacto na dinâmica familiar da paciente.

Figura 1 - Exemplo de caso típico de cronificação de cefaleia abordado a partir do PRACTICE e posteriormente codificado

Paciente	Antonia	44 anos	ICPC-2
P	Antonia enfrenta a enxaqueca há mais de 15 anos. Relata que sua família sempre esteve ao seu lado ajudando a enfrentar o problema. Abusa de medicamentos devido à dor de cabeça. Criada numa roça no interior do Ceará, teve 14 irmãos e enfrentou grande pobreza. Seu pai era agricultor de dia e pescador à noite. Antônio concluiu o ensino médio e veio para Belo Horizonte morar com alguns familiares. Casou com o primo e depois de um tempo começaram os episódios de cefaleia. A enxaqueca piorou depois do nascimento da filha, ela acredita que devido a se tornar mais ansiosa. Trabalhou como professora no colégio que a filha estuda, mas largou o emprego por causa da enxaqueca. Hoje retomou os estudos, faz pedagogia e cuida das atividades do lar. Reclama que as crises atrapalham seu rendimento. Se sente deprimida muitas vezes.		N01 P18 P01 P03
R	Antônia cuida do trabalho doméstico, estuda e trabalha como costureira em casa. Seu marido é responsável por fazer compras para ajudá-la e trabalha como pedreiro. A filha do casal estuda e ajuda a mãe nas atividades domésticas, principalmente nas crises de cefaleia. Quando está estressada, a dor de cabeça aparece. Desta maneira seu marido e filha costumam ajudá-la bastante para evitar essas situações. Relata que o marido e a filha são muito compreensivos.		Z03 Z20
A	Relata boa relação com marido e filha. Relação próxima com a irmã Elizabethe. Seus sogros/tios moram no mesmo lote, o que a incomoda, pois gritam muito e necessitam de cuidados.		
C	Relata dificuldade para comunicar suas emoções. Não gosta muito de conversar. Dificilmente é ela quem inicia um diálogo. Relata que muitas vezes responde apenas por educação. Afirma ser muito reservada.		
T	Família com filhos adolescentes		
I	Quatro de seus irmãos apresentam enxaqueca. Possui familiares com câncer e problemas mentais. Pai morreu de infarto e mãe sofre de hipertensão.		N89 N28 P70 K75 N85 K86
C	Antônia aparenta ter dificuldade para resolver problemas e dialogar. Restringe suas atividades devido à cefaleia e mobiliza a família durante as crises, redistribuindo tarefas. Abandonou o emprego devido à cefaleia		



A codificação através do ICPC-2 encontrou alta prevalência de queixas reconhecidas por favorecer a cronificação. Os dados da codificação não são plenamente comparáveis com a literatura, onde os trabalhos buscam diagnósticos e não queixas, mas propiciam várias reflexões interessantes. Estudos encontraram transtornos ansiosos em 30% em pacientes migranosos⁽³⁹⁾ e 57,1% em pacientes com CCD,⁽²²⁾ enquanto outros encontraram RR de 5,3 para transtorno de ansiedade generalizada,⁽⁴⁰⁾ enquanto a queixa P01 (sensação de ansiedade/nervosismo/tensão) foi encontrada em 57,1% da amostra. A prevalência de transtornos depressivos na CCD pode chegar a 45,7%;⁽²²⁾ encontramos o código P03 (sensação de depressão) em 57,1% dos casos. Micieli et al. relacionaram a transformação da migrânea episódica em crônica com distúrbios do sono em 19% dos casos;⁽⁴¹⁾ P06 (perturbação de sono) foi queixa em 14,3% da amostra. Esses dados sugerem que seria interessante estudar o valor preditivo positivo das queixas psiquiátricas utilizando o ICPC-2.

Nos domínios PRACTICE relacionados a aspectos sócio-familiares, pode-se identificar códigos ICPC como Z20 (problema relacional com familiares) em 85,7% dos casos e Z05 (problemas com condições de trabalho) em 14,3%, enquanto Sandrini et al. encontraram situações de estresse familiar em 21,3% e situações de estresse no trabalho em 16%, sugerindo que o ICPC-2 possa ser mais sensível na identificação de atritos familiares. A literatura aponta que fatores existenciais traumáticos podem estar relacionados à cronificação na CCD em 11,9% dos casos;⁽⁴¹⁾ segundo nossa amostra o ambiente sociofamiliar em 21,4% dos pacientes se relaciona a Z25 (ato ou acontecimento violento).

O código Z10 (problema relacionado ao sistema de saúde) foi identificado em 50% dos casos. O fato levanta a problemática da elevada demanda desses pacientes aos serviços de saúde, fato muito comentado pelos profissionais e que carece de dados objetivos. O código Z03 (problema relacionado a habitação/vizinhança) encontrado em 35,7% dos casos pode ser explicado pela condição comum na região estudada de erigirem-se várias residências no mesmo lote, levando à convivência com extensos grupamentos familiares.

CONCLUSÃO

A amostra apresentou características compatíveis com a literatura. A codificação do ICPC-2 indicou fatores reconhecidamente envolvidos na manutenção do quadro.

O presente estudo é o primeiro utilizando as ferramentas PRACTICE e ICPC-2 na CCD e nas cefaleias em geral e a codificação dos dados qualitativos obtidos pelo PRACTICE através da ICPC-2, possibilitando a análise quantitativa dos relatos, não foi utilizada em outros trabalhos pelo que temos conhecimento até o momento. Os autores não encontraram trabalhos semelhantes na literatura nacional e internacional. Sua relevância clínica relaciona-se à possibilidade de ampliar o acolhimento e cuidado ao paciente através de ferramentas capazes de perceber o indivíduo como parte de um sistema biopsicossocial. A produção de dados quantitativos acerca de fenômenos sociofamiliares nessa população possibilita a materialização objetiva de percepções clínicas praticamente consensuais entre os cefaliatras que encontram pouco espaço em pesquisas científicas em parte devido a pouca familiaridade da maioria dos pesquisadores da área com pesquisas qualitativas. Sua relevância na saúde pública se dá através do desbravamento da utilização na CCD de instrumentos já amplamente utilizados para outras doenças crônicas no âmbito da ESF. Isso representa uma movimentação que pode com o tempo contribuir para corrigir a pouca atenção dada à CCD na ESF a despeito de sua elevada incidência na população em geral e do bem documentado impacto econômico e na qualidade de vida.

REFERÊNCIAS

1. Silberstein SD. Chronic daily headache. *J Am Osteopath Assoc.* 2005;105(Suppl 2):23S-29.
2. Jevoux CC, Moreira Filho PF, Souza JA. Cefaléia crônica diária primária: características clínicas. *Arq Neuropsiquiatr.* 1998; 56(1):64-8.
3. Mathew NT, Reuveni U, Perez F. Transformed or evolutive migraine. *Headache.* 1987;27(2):102-6. Comment in: *Headache.* 2008; 48(5):728; discussion 729.
4. 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):1-7.
5. Society. HCSotIH. The International Classification of Headache Disorders. 2nd Edition. *Cephalalgia.* 2004 24(Suppl 1):1-149.
6. Bigal ME, Tepper SJ, Sheftell FD, Rapoport AM, Lipton RB. Chronic daily headache: correlation between the 2004 and the 1988 International Headache Society diagnostic criteria. *Headache.* 2004;44(7):684-91.
7. Rasmussen BK, Jensen R, Schroll M, Olesen J. Epidemiology of headache in a general population – a prevalence study. *J Clin Epidemiol.* 1991;44(11):1147-57.
8. Rasmussen BK. Epidemiology of headache. *Cephalalgia.* 1995; 15(1):45-68.

9. Sandrini G, Manzoni GC, Zanferrari C, Nappi G. An epidemiological approach to the nosography of chronic daily headache. *Cephalalgia*. 1993;13(Suppl. 12):72-7.
10. Evers S, Suhr B, Bauer B, Grotemeyer KH, Husstedt IW. A retrospective long-term analysis of the epidemiology and features of drug-induced headaches. *J Neurol*. 1999;246(9): 802-9.
11. Silva AA, Jr, Krymchantowski AV, Moreira Filho PF, Vasconcelos LPB, Gomez RS, Teixeira AL. Prevalence of headache in the entire population of a small city in Brazil. *Headache*. 2009;49(6):895-9.
12. Queiroz LP, Barea LM, Blank N. An epidemiological study of headache in Florianópolis, Brazil. *Cephalalgia*. 2006;26 (2):122-7.
13. Queiroz LP, Peres MF, Kowacs F, Piovesan EJ, Ciciarelli MC, Souza JA, et al. Chronic daily headache in Brazil: a nationwide population-based study. *Cephalalgia*. 2008;28(12):1264-9.
14. Bigal ME, Bordini CA, Speciali JG. Etiology and distribution of headaches in two Brazilian primary care units. *Headache*. 2000;40(3):241-7.
15. Ferri-de-Barros JE, Nitrini R. Que pacientes atende um neurologista? Alicerces de um currículo em neurologia. *Arq Neuropsiquiatr*. 1996;54:637-44.
16. Krymchantowski AV. Primary headache diagnosis among chronic daily headache patients. *Arq Neuropsiquiatr*. 2003;61(2-B):364-7.
17. Mathew NT, Stubits E, Nigam MP. Transformation of episodic migraine into daily headache: analysis of factors. *Headache*. 1982;22(2):66-8.
18. Diener HC, Limmroth V. Medication overuse headache: a world wide problem. *Lancet Neurol*. 2004;3(8):475-83.
19. Krymchantowski AV, Barbosa JSS, Lorenzatto W, Cheim C, Adriano M. Características clínicas da migrânea transformada. *Arq Neuropsiquiatr*. 1999;57(4):990-3.
20. Weiller C, May A, Limmroth V, Jüptner M, Kaube H, Schayck RV, et al. Brain stem activation in spontaneous human migraine attacks. *Nat Med*. 1995; 1(7):658-60.
21. Lipton RB, Hamelsky SW, Kolodner KB, Steiner TJ, Stewart WF. Migraine, quality of life and depression. A population-based case control study. *Neurology* 2000;55(5):629-35.
22. Costa EAC. Comorbidades psiquiátricas na migrânea com e sem abuso de medicações analgésicas [dissertação]. Belo Horizonte: Universidade Federal de Minas Gerais; 2007.
23. Silva AA, Jr, Faleiros BE, Santos TM, Gómez RS, Teixeira AL. Relative frequency of headache types: a longitudinal study in the tertiary care. *Arq Neuropsiquiatr*. 2010;68(6):878-81.
24. Silva AA, Jr, Costa EAC, Gomes JB, Leite FM, Gomez RS, Vasconcelos LP, et al. Chronic headache and comorbidity: a two-phase, population-based, cross-sectional study. *Headache*. 2010; 50(8):1306-12.
25. Zukerman E, Guendler VZ, Mercante JPP, Peres MFP. Cefaléia e qualidade de vida. *Einstein*. 2004;2(Supl 1):73-5.
26. Galego JCB, Moraes AM, Cordeiro JA, Tognola WA. Chronic daily headache: stress and impact on the quality of life. *Arq Neuropsiquiatr*. 2007;65(4-B):1126-9.
27. Volcy-Gómez M. Cefalea crônica diária: II. Tratamiento. *Rev Neurol*. 2005;40(3):180-7.
28. Oliveira MF, Speciali JG. Cefaléia crônica diária: conceitos e tratamentos. *Medicina, Ribeirão Preto*. 2002;35:455-63.
29. Bigal M, Rapoport A, Sheftell F, Tepper S, Lipton R. Transformed migraine and medication overuse in a tertiary headache center-clinical characteristics and treatment outcomes. *Cephalalgia*. 2004; 24(6):483-90.
30. Itaboraí NR. A proteção social da família brasileira contemporânea: reflexões sobre a dimensão simbólica das políticas públicas. [site da Internet] 2005 [acessado em 2011 ago 19]:18. Disponível em: <http://www.abep.nepo.unicamp.br/docs/anais/outros/FamPolPublicas/Nathalieltaborai.pdf>
31. Moimaz SAS, Fadel CB, Yarid SD, Diniz DG. Family Health: the challenge of a collective attention. *Cien Saude Colet*. 2011;16 Suppl 1:965-72. [Article in Portuguese].
32. Zanetti ML, Biagg MV, Santos MA, Peres DS, Teixeira CRS. O cuidado à pessoa diabética e as repercussões na família. *Rev Bras Enferm*. 2008;61(2):186-92.
33. Gusso GDF. Diagnóstico de demanda em Florianópolis utilizando a Classificação Internacional de Atenção Primária: 2a edição (CIAP-2) [tese]. São Paulo: Universidade de São Paulo; 2009.
34. Comissão de Classificações da Organização Mundial de Ordens Nacionais, Academias e Associações Acadêmicas de Clínicos Gerais/Médicos de Família (WONCA). Classificação internacional de cuidados primários. 2a ed. Oxford: Oxford University Press; 1999.
35. Sampaio MMA, Coeli CM, Miranda NN, Faerstein E, Werneck GL, Chor D, et al. Confiabilidade interobservador da classificação internacional de cuidados primários. *Rev Saúde Pública*. 2008;42(3):536-41.
36. Prefeitura Municipal de Belo Horizonte [homepage]. Belo Horizonte, MG: Prefeitura Municipal de Belo Horizonte; c2009 [atualizado em 2011; acessado em 19 de out. de 2011]. [4 telas]. Disponível em: <http://portalpbh.pbh.gov.br/pbh/ecp/comunidade.do?app=regionalnorte>
37. Rodrigues JM, Caires VV, Fontoura KBC, Silva TCS, Goulart SF, Teixeira AL, et al. Prevalence of headaches in individuals referred from the primary to the secondary care. *Headache Medicine*. No prelo 2011.
38. Radat F, Sakh D, Lutz G, El Amrani M, Ferreri M, Bousser MG. Psychiatric comorbidity is related to headache induced by chronic substance use in migraineurs. *Headache*. 1999; 39(7):477-80.
39. Breslau N, Davis GC, Andreski P. Migraine, psychiatric disorders, and suicide attempts: an epidemiologic study of young adults. *Psychiatry Res*. 1991; 37(1):11-23.
40. Merikangas KR, Angst J, Isler H. Migraine and psychopathology. Results of the Zurich cohort study of young adults. *Arch Gen Psychiatry*. 1990;47(9): 849-53.
41. Micieli G, Piazza D, Sinforiani E, Cavallini A, Trucco M, Gabellini S, et al. Antimigraine drugs in the management of daily chronic headaches: clinical profiles of responsive patients. *Cephalalgia* 1985;5(Suppl 2): 219-24.

Correspondência

Rafael de Tasso Almada Picardi
Rua Flórida, 40, Apt 01 – Carmo
30310710 – Belo Horizonte, MG

Recebido: 07/12/2012

Aceito: 20/12/2012

Revisão dos principais fatores de risco para cronificação da enxaqueca

Review of major risk factors for chronic migraine

Carlos Alberto da Silva de Jesus
Mario Fernando Prieto Peres

¹Universidade Federal de São Paulo – Unifesp – São Paulo, SP, Brasil

Jesus CAS, Peres MFP. Review of major risk factors for chronic migraine. *Headache Medicine*. 2012;3(4):181-7

RESUMO

A enxaqueca é uma doença crônica com manifestações episódicas que pode progredir num determinado grupo de pacientes para uma forma mais frequente (15 ou mais dias ao mês) e incapacitante. Esse processo ocorre com uma taxa de cerca de 3% ao ano e denominamos de enxaqueca crônica. Os fatores de risco que levam a este processo de transformação de uma enxaqueca episódica em crônica é um assunto importante no tratamento destes doentes. Nós realizamos uma revisão sistemática através da United States National Library of Medicine (PUBMED) usando os termos "chronic migraine" e selecionamos dentre aqueles que eram pertinentes ao estudo dos fatores de risco para ocorrência da enxaqueca crônica.

Palavras-chave: Enxaqueca crônica; Fatores de risco

ABSTRACT

Migraine is a chronic disease with episodic manifestations that can progress in a particular group of patients to a more frequent (15 or more days per month) and disabling form. This process occurs at a rate of about 3% per year and is called chronic migraine. The risk factors that lead to this process of transformation of episodic migraine into a chronic illness is an important issue in such patients. We performed a systematic review by the United States National Library of Medicine (PUBMED) using the terms "chronic migraine" and selected from among those that were pertinent to the study of risk factors for the occurrence of chronic migraine.

Keywords: Chronic migraine; Risk factors

INTRODUÇÃO

A cefaleia crônica diária (CCD) é um termo que descreve diferentes diagnósticos, que têm em comum a alta frequência das crises de dor de cabeça independentemente de sua intensidade, ocorrendo 15 ou mais dias por mês. Em estudos populacionais, a prevalência da CCD é de cerca de 3% a 4%^(1,2) e sua incidência em cerca de 3/100 indivíduos/ano.⁽³⁾

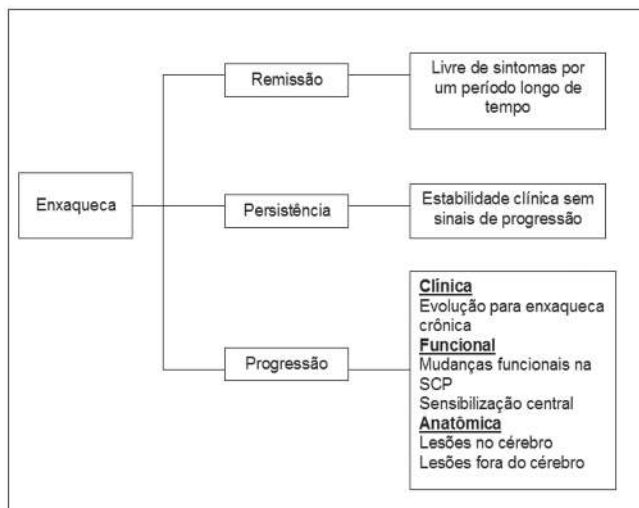
Os tipos primários de CCD podem ser divididos naqueles com longa duração, cujas crises duram mais de quatro horas, que incluem a enxaqueca crônica, cefaleia tensional crônica, nova cefaleia persistente diária de início súbito e a hemicrânia contínua. A CCD de curta duração (duração inferior a quatro horas) inclui cefaleia em salvas crônica, hemicrânia paroxística crônica, cefaleia em facada idiopática, cefaleia hipóptica, e a cefaleia neuralgiforme de curta duração com injeção conjuntival e lacrimejamento (SUNCT).⁽⁴⁾

A maioria dos pacientes com CCD tem sido diagnosticada como enxaqueca crônica ou cefaleia tensional crônica.

A enxaqueca é uma doença crônica com manifestações episódicas que progride em alguns pacientes. Como não evolui na maioria dos pacientes, a identificação de fatores de risco que possam levar à transformação de um quadro episódico (menos de 15 crises ao mês) para um quadro crônico (15 ou mais crises ao mês) passa ser um importante assunto para a prevenção de um quadro tão debilitante.^(5,6)

O processo de cronificação especifica o aumento da frequência das crises, fato este que pode ser considerado empírico, usando-se como corte o número de 15 dias ou mais ao mês. Mais importante seria compreendermos os processos fisiopatológicos envolvidos neste processo.

Podemos entender o processo de cronificação de três maneiras complementares: a transformação clínica, fisiológica e anatômica⁽⁷⁾ (Figura 1).



SCP: Substância cinzenta periaquedutal

Figura 1. Podemos entender o processo de cronificação de três maneiras complementares: a transformação clínica, fisiológica e anatômica.

A transformação clínica, como já foi citado, refere-se ao aumento da frequência das crises. Sua incidência é menos estudada do que a prevalência da enxaqueca crônica. Vale a pena ressaltar as diversas denominações que já foram utilizados para discriminar uma mesma situação, como cefaleia crônica diária, enxaqueca transformada e enxaqueca crônica, o que evidentemente pode levar a um viés nos estudos epidemiológicos. Isso ocorreu, pois a definição dos vários termos não ocorreu de maneira sistemática ao decorrer das diversas classificações da International Headache Society,⁽⁸⁻¹⁰⁾ assim como das propostas paralelas sugeridas.⁽¹¹⁾

Scher et al.⁽¹²⁾ mostraram que, durante um ano, portadores de cefaleias episódicas de baixa frequência (2-104 dias por ano) apresentam um risco anual de 6% para progredir para um padrão de episódico de alta frequência (105-179 dias por ano) e um risco de 3% para desenvolverem uma condição crônica (180 ou mais dias de cefaleia ao ano); portanto, a incidência da cefaleia crônica seria ao redor de 3%. No mesmo estudo,

a remissão espontânea para um padrão de alta ou baixa frequência de cefaleia episódica (menos de 180 dias ao ano) foi observada em 57%, e menos de uma crise por semana em 14% dos pacientes portadores de cefaleia crônica.

Katsavara et al.,⁽¹³⁾ por sua vez, encontraram uma taxa de conversão de enxaqueca episódica em cefaleia crônica diária mais alta, de cerca de 14%.

A prevalência da enxaqueca crônica (referida anteriormente como enxaqueca transformada) na população, com ou sem uso abusivo de medicação, é aproximadamente de 1%-2%.⁽¹⁴⁾

A cronificação da enxaqueca é caracterizada pelo aumento progressivo da frequência e duração da cefaleia, frequentemente associada a redução da intensidade e sintomas acompanhantes.⁽¹⁵⁾

A fisiopatologia da dor na cefaleia crônica diária primária ainda é desconhecida e pode depender de vários mecanismos biológicos: (a) excitação anormal das fibras periféricas aferentes nociceptivas (talvez pela inflamação neurogênica repetitiva); (b) responsividade aumentada núcleo caudal do trigêmeo e dos neurônios da coluna dorsal (sensibilização central); (c) modulação alterada do controle da dor central; (d) dor espontânea central devido à ativação das células no bulbo; (e) uma combinação destes fatores.⁽¹⁶⁾

Observações clínicas indicam que as cefaleias crônicas estão associadas com uma hiperalgesia persistente e alodínia.⁽¹⁷⁾ Estímulos nociceptivos prolongados poderiam não apenas iniciar a sensibilização dos circuitos centrais da dor, mas também poderiam causar uma neuroplasticidade nestes circuitos levando à transformação da cefaleia episódica em crônica.^(18,19)

A frequência da cefaleia é um fator de risco importante para a transformação de uma cefaleia episódica em crônica,⁽¹²⁾ sendo que uma frequência basal de quatro a cinco dias de cefaleia por mês foi identificada como o limiar para um aumento do risco de transformação para formas crônicas de cefaleia incluindo a enxaqueca crônica.⁽²⁰⁾

A substância cinzenta periaquedutal, que constitui o centro de um circuito neuronal antinociceptivo descendente, apresenta uma deterioração progressiva na homeostase do ferro tanto na enxaqueca episódica quanto na CCD, possivelmente causada por crises repetidas de enxaqueca, o que sugere o papel da substância cinzenta periaquedutal como possível gerador da crises de enxaqueca, potencialmente pelo controle disfuncional do sistema nociceptivo trigeminovascular.⁽²¹⁾

Uma das explicações para o acúmulo de ferro na substância cinzenta periaquedutal, uma estrutura que normalmente mostra uma alta atividade metabólica e uma alta circulação de ferro, é que a hiperóxia repetitiva poderia resultar em lesão celular mediada por radicais livres, o que predisporia a uma sensibilização central, que poderia explicar a cefaleia prolongada da enxaqueca e a mudança do fenótipo da enxaqueca episódica em crônica.⁽²²⁾

Haas⁽²³⁾ descreveu um caso de um paciente de 16 anos, sem antecedentes de cefaleia, portador de esclerose múltipla, em que uma placa desmielinizante na substância cinzenta periaquedutal causou uma intensa cefaleia tipo enxaqueca.

No entanto, devemos entender a transformação da enxaqueca como um processo altamente dinâmico, sendo que, da mesma forma como existe a cronificação da enxaqueca, também temos sua remissão no mesmo paciente.⁽²⁴⁾

O melhor conceito temporal da enxaqueca é que se trata de uma desordem neurológica crônica caracterizada por episódios recorrentes de cefaleia e sintomas associados (náuseas, fotofobia, fonofobia, entre outros) que duram em média de 4 a 72 horas, que, num determinado grupo, pode ocorrer a progressão da cefaleia, numa condição mais incapacitante.⁽⁵⁾

Um subgrupo de pacientes que apresentam a característica de cefaleia diária ou quase diária (dentre estes a enxaqueca crônica como a mais frequente) tem um quadro muito incapacitante, com uma diminuição da qualidade de vida, além de um maior custo financeiro, levando-se em consideração o valor das medicações e o absenteísmo ou diminuição da qualidade no trabalho.

O estudo de fatores de risco que levam a um aumento da frequência das crises é de suma importância para atenuarmos uma doença que, mesmo episódica, já traz grande transtorno para os pacientes.

Em outras doenças crônicas também são estudadas os fatores de risco para sua piora. Por exemplo, no diabetes *mellitus*, o controle do peso, uma dieta específica, a realização de exercícios contribuem para uma evolução melhor. Nos pacientes com epilepsia, o controle do estresse, evitar a privação do sono são recomendações rotineiras, e assim por diante podemos enumerar uma centena de doenças, onde não apenas a prescrição de uma medicação é a única ferramenta de tratamento.

As comorbidades desempenham um papel importante neste processo de cefaleia diária ou quase diária.

O conceito de comorbidade é utilizado para se referir à associação de duas condições que ocorram simultaneamente no mesmo indivíduo com uma probabilidade maior do que o acaso.⁽²⁴⁾

Pacientes com enxaqueca apresentam várias comorbidades, as quais podem influenciar a escolha do tratamento preventivo. Condições tais como depressão, distúrbios do sono, ansiedade, depressão, hipertensão arterial e obesidade podem aumentar a frequência da cefaleia e a percepção da dor. Portanto, a identificação e apropriado tratamento de todas as condições clínicas comórbidas significativas é essencial antes de declarar o paciente com enxaqueca crônica intratável.⁽²⁵⁾

Os fatores de risco podem ser subdivididos em modificáveis e não modificáveis (Tabela 1).

Dentre os fatores de risco não facilmente modificáveis temos a idade, baixo nível educacional/socioeconômico e antecedente de trauma de crânio. Dentre os fatores de risco modificáveis temos a frequência das crises, a obesidade, o uso excessivo de medicações, eventos estressantes, uso excessivo de cafeína e o ronco.⁽²⁶⁾

Tabela 1 - Fatores de risco para cronificação da enxaqueca

Fatores de risco não modificáveis	Fatores de risco modificáveis
Predisposição genética	Frequência da cefaleia
Sexo feminino	Uso excessivo de analgésicos e/ou cafeína
Idade	Comorbidade psiquiátrica
Baixo nível educacional	Eventos estressantes
Baixo status socioeconômico	Obesidade
História de trauma de crânio	Alodínia cutânea
Traumias psicológicos (abuso e/ou negligência) na infância	Distúrbios do sono (ronco e/ou apneia do sono)
	Outras síndromes dolorosas
	Hipertensão arterial

A frequência das crises é um fator de risco importante, sendo que Sher et al.⁽¹²⁾ verificaram, num estudo populacional, que aqueles pacientes que apresentavam mais do que quatro crises ao mês tinham um risco maior de cronificação. O risco de cronificação da enxaqueca foi seis vezes maior naqueles pacientes que tinham frequência basal de seis a nove dias de cefaleia ao mês, e vinte vezes maior naqueles que tinham frequência de dez a 14 dias ao mês, num estudo que incluiu 532 pacientes comparado-os com aqueles com baixa frequência (0 a 4 dias ao mês).⁽¹³⁾

A explicação fisiopatológica que envolve a frequência das crises na cronificação da enxaqueca refere-se

ao processo de sensibilização central. As crises sucessivas modificam a matrix dos centros modulatórios inibitórios da dor, o que favorece o aumento das crises até a sua cronificação.

Nicole Schmitz et al.⁽²⁷⁾ estudaram a frequência e duração da enxaqueca como indicadores de dano cerebral.

Infartos cerebrais subclínicos na circulação posterior e lesões difusas na substância branca são mais evidentes com o aumento da frequência da enxaqueca. Esta associação com a frequência da enxaqueca aumenta a possibilidade de que os achados de ressonância magnética possam refletir insultos cerebrais cumulativos devido a crises repetidas. Caso esta interpretação seja correta, a enxaqueca poderá causar um dano cerebral progressivo.⁽²⁸⁾

Portanto, as medicações profiláticas têm um papel teórico importante em evitar o processo de sensibilização central. Neste sentido vale ressaltar que temos uma pequena porcentagem de pacientes que se utilizam do tratamento medicamentoso profilático. Num estudo que envolveu mais de 162.000 pacientes, apenas 13% daqueles que poderiam se beneficiar de uma terapia profilática faziam uso deste tratamento.⁽²⁹⁾

O uso abusivo de medicações é outro fator de risco muito discutido na literatura como causa da cronificação da enxaqueca.^(5,6,29-32) Porém existe ainda um impasse se o uso excessivo de medicações seria um fator causador ou uma consequência do aumento da frequência das crises.⁽³³⁾

Do ponto de vista farmacológico não é claro se episódios repetitivos de curtas abstinências diárias ou um efeito pró-nociceptivo dos analgésicos é o responsável pela cefaleia induzida por analgésicos. Foi provado que o fenômeno da tolerância à analgesia ao opioide pode induzir a dor paradoxal, portanto muitos pacientes portadores de cefaleia frequente poderiam apresentar um efeito analgésico diminuído e exibir um aumento no consumo de analgésicos.⁽³⁴⁾

Uma prevalência significativamente maior de transtorno depressivo maior, transtorno do pânico, fobia social e uso de outras substâncias foram encontrados em pacientes com história de cefaleia crônica por uso abusivo de medicação.⁽³⁵⁾

A disfunção da substância cinzenta periaquedutal, que é o centro de um sistema antinoceptivo central, pode explicar porque o uso frequente de analgésico pode resultar na cefaleia por uso excessivo de medicação em enxaquecosos.⁽³⁶⁾

O excesso de peso é outro fator de risco modificável atribuído à transformação da enxaqueca episódica em crônica. Vale ressaltar que o mesmo não ocorreu na cefaleia tensional crônica.⁽³⁷⁾

Winter et al., num estudo que englobou 63.467 participantes do sexo feminino com idade igual ou superior a 45 anos, das quais 12.613 (19,9%) relataram história de enxaqueca, encontraram que o índice de massa corpórea (IMC) não estava relacionado com a ocorrência da enxaqueca, porém havia uma associação entre o IMC e a sua frequência.⁽³⁸⁾

Muitos dos mediadores inflamatórios que estão presentes nos pacientes obesos são importantes na fisiopatologia da enxaqueca, incluindo interleucinas e o peptídeo relacionado ao gene da calcitonina, assim como ambas as entidades são estados pró-trombóticos.⁽³⁹⁾

A disfunção hipotalâmica no circuito da orexinas e da serotonina parece ser um fator de risco para as duas condições.^(39,40)

A adiponectina e a leptina são duas adipocitocinas que têm um papel central e periférico na regulação da alimentação e também estão alteradas na enxaqueca.⁽⁴⁰⁻⁴³⁾

Apesar disso pouco se sabe sobre a influência do controle do peso como tratamento preventivo na melhora da enxaqueca.

Bigal et al.⁽⁴⁴⁾ não conseguiram confirmar em um estudo que os enxaquecosos obesos eram mais refratários ao tratamento preventivo que os não obesos.

O estresse é um fator de piora ligado a várias entidades nosológicas e pode estar relacionado à transformação da enxaqueca episódica em crônica.⁽⁴⁵⁻⁴⁷⁾

Um estudo onde participaram 5.766 indivíduos de uma amostra populacional, aqueles com idade inferior a 50 anos com pelo menos uma crise de migrânea ao mês apresentavam mais eventos estressantes.⁽⁴⁸⁾

D'Amico et al.⁽⁴⁹⁾ estudaram o estresse como fator transformador na cronificação de uma cefaleia episódica, avaliando 267 pacientes italianos com cefaleia crônica e destes, 44,8% relacionaram um evento estressante com o processo de transformação.

Vários estudos sugerem que existe uma correlação entre os eventos estressantes da vida e a ocorrência de cefaleia, que ocorreria principalmente em jovens e poderia ser evidente apenas em grandes amostras.⁽⁵⁰⁾

Houle e Nash⁽⁵¹⁾ descreveram os possíveis mecanismos pelos quais o estresse influenciaria a cefaleia. A exposição ao estresse influenciaria na iniciação do ataque agudo de cefaleia. O medo associado ao estresse levaria

a uma inabilidade de controlar a dor, levando a um uso excessivo de medicações, o que pioraria a cefaleia e poderia influenciar em outras comorbidades relacionados à cronificação, como distúrbios do sono, obesidade e psicopatias.

O estresse que inicialmente poderia ter um efeito analgésico, em longo prazo levaria a uma sensibilização central, exaurindo o sistema de controle central da dor.^(51,52)

A experiência da cefaleia levaria a um aumento do estresse, não apenas pela dor em si, mas também pelas limitações e perdas associadas, como atividades recreativas e profissionais.⁽⁵³⁾

As comorbidades psiquiátricas também têm sido implicadas como um potencial fator de risco para a cronificação da enxaqueca. Dentre estas, a depressão e a ansiedade, fisiopatologicamente explicadas pela disfunção do sistema serotoninérgico, uso excessivo de medicações e fatores psicológicos, estando associados com um prognóstico de tratamento pior.⁽⁵⁴⁾

A associação entre a enxaqueca e doenças psiquiátricas tem sido observada tanto em estudos clínicos quanto populacionais.⁽⁵⁵⁾ A prevalência de doenças psiquiátricas é maior em pacientes com CCD do que outras formas de cefaleia, ocorrendo de 64% a 66,1% até 90%. A maioria destas psicopatias foram ansiedade e transtorno de humor.⁽⁵⁶⁾

Os transtornos de ansiedade ocorrem duas vezes mais frequentemente em pacientes com enxaqueca.⁽⁵⁷⁾ Dentre os transtornos mais relacionados temos o transtorno do pânico, transtorno de ansiedade generalizada, transtorno obsessivo compulsivo e fobias e são mais prevalentes nos casos de enxaqueca crônica.⁽⁵⁴⁾

Karakurum et al.⁽⁵⁸⁾ estudaram a depressão, ansiedade e transtornos de personalidade como fatores de risco para a enxaqueca crônica. Verificaram que 74% dos pacientes com enxaqueca crônica e 26% dos pacientes com a forma episódica tinham depressão e 80% dos pacientes com enxaqueca crônica e 36% dos pacientes com a forma episódica tinham ansiedade. Traços de personalidade como histeria, hipocondria, psicastenia, depressão e fobia social estavam associados a enxaqueca crônica.

Uma possível explicação para a comorbidade entre a enxaqueca e os transtornos de ansiedade relaciona-se à disfunção comum do sistema serotoninérgico. Níveis diminuídos da serotonina plasmática entre as crises de enxaqueca e o aumento da serotonina durante as crises foram observados com relativa consistência.^(58,59)

Os distúrbios do sono são outro fator de risco que está associado ao aumento da frequência e intensidade das crises,⁽⁴⁷⁾ sendo que estão mais presentes nas cefaleias crônicas do que as episódicas, sendo um fator de pior prognóstico pelo menos nas cefaleias tensionais.⁽⁶⁰⁾

Pacientes com cefaleias crônicas apresentam várias queixas de distúrbios do sono. A prevalência de insônia, sonolência excessiva diurna e roncos associados a apneia do sono foi significativamente maior em pacientes com cefaleia crônica do que em cefaleias episódicas, sendo que a insônia foi um fator de risco independente para cronificação da cefaleia. Pacientes com cefaleia crônica também relataram uso maior de drogas hipnóticas do que pacientes com cefaleia episódica.⁽⁶¹⁾

Os traumas de crânio e pescoço também têm sido associados com uma maior frequência de cefaleia. Couch et al.,⁽⁶²⁾ através de estudo populacional, verificaram que o número de episódios de trauma, e não a sua gravidade, estavam associados a maior risco para cronificação da cefaleia e, portanto, que os clínicos que atendiam pacientes com CCD deveriam estar atentos a este antecedente.

Deste modo, como já foi referido anteriormente, o estudo de novos fatores de risco para cronificação da enxaqueca são de suma importância para prevenirmos sua ocorrência que, por sua vez, diminui ainda mais a qualidade de vida dos pacientes que, mesmo na forma episódica, já ocupa lugar entre as vinte doenças mais incapacitantes, segundo a Organização Mundial de Saúde.

REFERÊNCIAS

1. Rasmussen BK. Epidemiology of headaches. *Cephalalgia*. 1995; 15(1):45-68.
2. Pascual J, Colas R, Castillo J. Epidemiology of chronic daily headache. *Curr Pain Headache Rep*. 2001; 5(6):529-36.
3. Sher AI, Stewart WF, Ricci JA, Lipton RB. Chronic daily headache, including transformed migraine, chronic tension-type headache, and medication overuse. In Wolff's *Headache and Other Head Pain*, edn 8. Edited by Silberstein SD, Lipton RB, Dodick DW. New York: Oxford University Press; 2008:315-377.
4. Midgette LA, Scher AI. The epidemiology of chronic daily headache. *Curr Pain Headache Rep*. 2009; 3(1):59-63.
5. Lipton RB, Bigal ME. Migraine: Epidemiology, impact, and risk factors for progression. *Headache*. 2005;45(suppl 1):S3-S13.
6. Bigal ME, Lipton RB. Modifiable risk factor for migraine progression (or for chronic daily headaches) - clinical lessons. *Headache*. 2006; 46(suppl 3): S144-S146.
7. Bigal ME, Lipton RB. Clinical course in migraine - Conceptualizing migraine transformation. *Neurology*. 2008;71(11):848-55.

8. Classification and diagnostic criteria for headache disorders, cranial neuralgias and facial pain. Headache Classification Committee of the International Headache Society. *Cephalalgia*. 1988;8(suppl 7): 1-98.
9. The International Classification of Headache Disorders: 2nd Edition. Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society. *Cephalalgia*. 2004;24 (suppl 1): 9-160.
10. Headache Classification Committee, Olesen J, Bousser MG, Diener HC, Dodick D, First M, Goadsby PJ, Göbel H, Lainez MJ, Lance JW, Lipton RB, Nappi G, Sakai F, Schoenen J, Silberstein SD, Steiner TJ. New appendix criteria open for a broader concept of chronic migraine. *Cephalalgia*. 2006; 26(6):742-6. Comment in: *Cephalalgia*. 2007;27(5): 469; author reply 469-70.
11. 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. Comment in: *Neurology*. 1997;49(2):638-9.
12. Scher AI, Stewart WF, Ricci JA, Lipton RB. Factors associated with the onset and remission of chronic daily headache in a population-based study. *Pain*. 2003;106(1-2):81-9.
13. Katsarava Z, Schneeweiss S, Kurth T, Kroener U, Fritsche G, Eikermann A, et al. Incidence and predictors for chronicity of headache in patients with episodic migraine. *Neurology*. 2004; 62(5):788-90.
14. Scher AI, Stewart WF, Liberman J, Lipton RB. Prevalence of frequent headache in a population sample. *Headache*. 1998; 38(7):497-506. Comment in: *Headache*. 1999;39(1):58.
15. De Simone R, Ranieri A, Fiorillo C, Bilò L, Bonavita V. Is idiopathic intracranial hypertension without papilloedema a risk factor for migraine progression? *Neurol Sci*. 2010; 31(4):411-5.
16. Moschiano F, D'Amico D, Schieroni F, Bussone G. Neurobiology of chronic migraine. *Neurol Sci*. 2003; 24(Suppl 2):S94-6
17. Kitaj MB, Klink M. Pain thresholds in daily transformed migraine versus episodic migraine headache patients. *Headache*. 2005; 45(8):992-8.
18. Welch KMA, Goadsby PJ. Chronic daily headache. *Curr Opin Neurol*. 2002; 115(3):287-95.
19. Lovati C, D'Amico D, Rosa S, Suardelli M, Mailland E, Bertora P, et al. Allodynia in different forms of migraine. *Neurol Sci*. 2007;28(Suppl 2):S220-1.
20. Limmroth V, Biondi D, Pfeil J, Schwalen S. Topiramate in patients with episodic migraine: reducing the risk for chronic forms of headache. *Headache*. 2007;47(1):13-21.
21. Welch KMA, Nagesh V, Aurora SK, Gelman N. Periaqueductal gray matter dysfunction in migraine: cause or the burden of illness? *Headache*. 2001;41(7):629-37.
22. Welch KMA. Contemporary concepts of migraine pathogenesis. *Neurology*. 2003; 61(8 Suppl 4):S2-8.
23. Haas DC, Kent PF, Friedman DI. Headache caused by a single lesion of multiple sclerosis in the periaqueductal area. *Headache*. 1993; 33(8):452-5.
24. Lipton RB, Silberstein SD. Why study the comorbidity of migraine? *Neurology*. 1994;44(10 Suppl 7):S4-5
25. D'Amico D, Leone M, Grazi L, Bussone G. When should "chronic migraine" patients be considered "refractory" to pharmacological prophylaxis? *Neurol Sci*. 2008;29(Suppl 1):S55-8.
26. Lipton RB, Bigal ME. Looking to the future: research designs for study of headache disease progression. *Headache*. 2008;48 (1):58-66.
27. Schmitz N, Admiraal-Behloul F, Arkink EB, Kruit MC, Schoonman GG, Ferrari MD, et al. Attack frequency and disease duration as indicators for brain damage in migraine. *Headache*. 2008; 48(7):1044-55.
28. Lipton RB, Pan J. Is migraine a progressive brain disease? *JAMA*. 2004;291(4):493-4. Comment in: *JAMA*. 2004; 291(4):427-34.
29. Lipton RB, Bigal ME, Diamond M, Freitag F, Reed ML, Stewart WF; AMPP Advisory Group. Migraine prevalence, disease burden, and the need for preventive therapy. *Neurology*. 2007; 68(5):343-9.
30. Mathew NT, Stubits E, Nigam MP. Transformation of episodic migraine into daily headache: analysis of factors. *Headache*. 1982; 22(2):66-8.
31. Bigal ME, Lipton RB. Overuse of acute migraine medications and migraine chronification. *Curr Pain Headache Rep*. 2009; 13(4):301-7.
32. Bigal ME, Sheftell FD, Rapoport AM, Tepper SJ, Lipton RB. Chronic daily headache: identification of factors associated with induction and transformation. *Headache*. 2002;42(7):575-81.
33. Tepper SJ. Analgesic overuse is a cause, not consequence, of chronic daily headache. *Headache*. 2002;42(6):543-54.
34. Cevoli S, Sancisi E, Pierangeli G, Grimaldi D, Zanigni S, Nico-demo M, et al. Chronic daily headache: risk factors and pathogenetic considerations. *Neurol Sci*. 2006;27(Suppl 2): S168-73.
35. Radat F, Creac'h C, Swendsen JD, Lafittau M, Irachabal S, Dousset V, et al. Psychiatric comorbidity in the evolution from migraine to medication overuse headache. *Cephalalgia*. 2005; 25(7):519-22.
36. Boes CJ, Black MD, Dodick DW. Pathophysiology and management of transformed migraine and medication overuse headache. *Semin Neurol*. 2006;26(2):232-41.
37. Bigal ME, Lipton RB. Obesity is a risk factor for transformed migraine but not chronic tension-type headache. *Neurology*. 2006;67(2):252-7.
38. Winter AC, Berger K, Buring JE, Kurth T. Body mass index, migraine, migraine frequency and migraine features in women. *Cephalalgia*. 2008;29(2):269-78.
39. Bigal ME, Lipton RB. Putative mechanisms of the relationship between obesity and migraine progression. *Curr Pain Headache Rep*. 2008;12(3):207-12.
40. Peterlin BL, Rapoport AM, Kurth T. Migraine and obesity: epidemiology, mechanisms, and implications. *Headache*. 2010; 50(4):631-48. Comment in: *Headache*. 2010; 50(4):649.
41. Peterlin BL, Alexander G, Tabby D, Reichenberger E. Oligomerization state-dependent elevations of adiponectin in chronic daily headache. *Neurology*. 2008;70(20):1905-11.
42. Berilgen MS, Bulut S, Gonen M, Tekatas A, Dag E, Mungen B. Comparison of the effects of amitriptyline and flunarizine on weight gain and serum leptin, C peptide and insulin levels when

- used as migraine preventive treatment. *Cephalalgia*. 2005; 25(11):1048-53.
43. Guldiken B, Guldiken S, Demir M, Turgut N, Tugrul A. Low leptin levels in migraine: A case control study. *Headache*. 2008; 48(7):1103-7.
44. Bigal ME, Gironde M, Tepper SJ, Feleppa M, Rapoport AM, Sheffell FD, et al. Headache prevention outcome and body mass index. *Cephalalgia*. 2005;26(4):445-50.
45. Penzien DB, Rains JC, Lipton RB. Introduction to the special series on the chronification of headache: Mechanisms, risk factors, and behavioral strategies aimed at primary and secondary prevention of chronic headache. *Headache*. 2008; 48:5-6.
46. Bigal ME, Lipton RB. Concepts and mechanisms of migraine chronification. *Headache*. 2008;48(1):7-15.
47. Scher A, Midgette L, Lipton R. Risk factors for headache chronification. *Headache*. 2008;48(1):16-25.
48. Passchier J, Schouten J, van der Donk J, van Romunde LK. The association of frequent headaches with personality and life events. *Headache*. 1991;31(2):116-21.
49. D'Amico D, Libro G, Prudenzeno MP, et al. Stress and chronic headache. *J Headache Pain*. 2000; 1(Suppl):S49-S52.
50. Reynolds DJ, Hovanitz CA. Life event stresses and headache frequency revisited. *Headache*. 2000;40(2):111-8.
51. Houle T, Nash JM. Stress and headache chronification. *Headache*. 2008;48(1):40-4.
52. Fanciullacci M, De Cesaris F. Preventing chronicity of migraine. *J Headache Pain*. 2005; 6(4):331-3.
53. Nash JM, Thebarger RW. Understanding psychological stress, its biological processes, and impact on primary headache. *Headache*. 2006;46(9):1377-86.
54. Smitherman TA, Rains JC, Penzien DB. Psychiatric comorbidities and migraine chronification. *Curr Pain Headache Rep*. 2009; 13(4):326-31.
55. Wang SJ, Juang KD. Psychiatric comorbidity of chronic daily headache: impact, treatment, outcome, and future studies. *Curr Pain Headache Rep*. 2002;6(6):505-10.
56. Guidetti V, Galli F. Psychiatric comorbidity of chronic daily headache: pathophysiology, etiology, and diagnosis. *Curr Pain Headache Rep*. 2002;6(6):492-7.
57. Breslau N. Psychiatric comorbidity in migraine. *Cephalalgia*. 1998;18(Suppl 22):56-8; discussion 58-61.
58. Karakurum B, Soylu O, Karatas M, Giray S, Tan M, Arlier Z, et al. Personality, depression, and anxiety as risk factors for chronic migraine. *Intern J Neuroscience*. 2004;114(11):1391-9.
59. Ferrari MD, Saxena PR. On serotonin and migraine: a clinical and pharmacological review. *Cephalalgia*. 1993;13(3):151-65.
60. Rains JC. Chronic headache and potentially modifiable risk factors: screening and behavioral management of sleep disorders. *Headache*. 2008;48(1):32-9.
61. Sancisi E, Cevoli S, Vignatelli L, Nicodemo M, Pierangeli G, Zanigni S, et al. Increased prevalence of sleep disorders in chronic headache: a case-control study. *Headache*. 2010;50(9):1464-72.
62. Couch JR, Lipton RB, Stewart WF, Scher AI. Head or neck injury increases the risk of chronic daily headache: a population-based study. *Neurology*. 2007;69(11):1169-77.

Correspondência

Mario Fernando Prieto Peres
 R Joaquim Eugenio de Lima, 881 cj 708
 01403-001 – São Paulo, SP

Submetido: 15/09/2012
 Aceito: 05/11/2012

Cluster headache and the hypothalamus – causal relationship or epiphenomenon?

A cefaleia em salvas e o hipotálamo – relação causal ou epifenômeno?

Dagny Holle, Mark Obermann

Department of Neurology, University of Duisburg-Essen, Essen, Germany

Holle D, Obermann M. Cluster headache and the hypothalamus – causal relationship or epiphenomenon? *Headache Medicine*. 2012;3(4):188-97

ABSTRACT

Typical clinical features of cluster headache (CH) include trigeminal distribution of pain, circadian/circannual rhythmicity, and ipsilateral cranial autonomic features. This presentation led to the assumption that the hypothalamus plays a pivotal role in this primary headache disorder. Several studies using neuroimaging techniques or measuring hormone levels supported the hypothesis of a hypothalamic involvement in the underlying pathophysiology in CH. Animal studies added further evidence regarding this hypothesis. Based on previous data even invasive treatment methods such as hypothalamic deep brain stimulation (DBS) were tried for therapy. However, the principal question whether these alterations are pathognomonic for CH or whether they might be detected in trigeminal pain disorders in general in terms of an epiphenomenon is still unsolved. This review summarizes studies on hypothalamic involvement in CH pathophysiology, demonstrates the involvement of the hypothalamus in other diseases, and tries to illuminate the role of the hypothalamus based on this synopsis.

Keywords: Hypothalamus; Tegmentum; Deep brain stimulation; Headache pain; Pain generator; Voxel based morphometry; Functional imaging

RESUMO

Características clínicas típicas da cefaleia em salvas (CS) incluem a distribuição trigeminal da dor, o ritmo circadiano/circanual e as manifestações autonômicas cranianas ipsilaterais. Esta apresentação levou à hipótese de que o hipotálamo exerce um papel fundamental nesta cefaleia primária. Vários estudos baseados em técnicas de neuroimagem ou na medição de níveis hormonais apoiaram a hipótese de um envolvimento hipotalâmico na patofisiologia subjacente à CS. Estudos envolvendo animais acrescentaram

evidências adicionais relacionadas a essa hipótese. A partir de dados prévios, foram tentados até mesmo métodos invasivos de tratamento, como a estimulação cerebral profunda hipotalâmica. No entanto, a questão principal – se essas alterações são patognomônicas para a CS ou se elas podem ser detectadas em transtornos dolorosos trigeminais em geral, na qualidade de um epifenômeno – está ainda não solucionada. Esta revisão sintetiza estudos sobre o envolvimento hipotalâmico na fisiopatologia da CS, demonstra o envolvimento do hipotálamo em outras doenças e tenta elucidar o papel do hipotálamo com base nesta sinopse.

Palavras-chave: Hipotálamo; Tegmento; Estimulação cerebral profunda; Cefaleia; Morfometria baseada em voxel; Neuroimagem funcional

INTRODUCTION

Cluster headache (CH) is a rare primary headache disorder that is characterized by strictly unilateral headache attacks accompanied by ipsilateral trigeminal autonomic symptoms such as lacrimation, rhinorrhea, conjunctival injection, tearing, facial sweating or ptosis.⁽¹⁾ As of its clinical presentation CH is classified as a trigeminal autonomic cephalalgia (TAC). Up to eight headache attacks occur per day often showing a strict time relationship with a nocturnal predominance of headache attacks.⁽¹⁾ Most patients have an episodic course of disease with a circannual periodicity of symptoms that occur mainly in autumn and spring. These clinical features suggested a pivotal role of the hypothalamus in CH. It was even

hypothesized that the hypothalamus could be the key "pain generator" in this primary headache disorder.

The current opinion about the role of the hypothalamus in CH is based primarily on a strong *a priori* hypothesis mainly in regard to the clinical picture. This review analyses the actual knowledge regarding the hypothalamus in the pathophysiology of CH and discusses whether these observations are specific for CH in terms of a "*primum movens*" or whether they might be just epiphenomena in pain/headache diseases in general.

As CH shares many clinical and pathophysiological similarities with other TACs in general (which are paroxysmal hemicrania, short lasting unilateral neuralgiform headache attacks with conjunctival injection and tearing (SUNCT)) a particular comparison with these headache disorders will not be done in this review.

Table 1 - Clinical feature of cluster headache suggesting a hypothalamic involvement

Clinical feature	Explanation
Circadian periodicity	Headache attacks mainly occur on fixed times during day and night. The time of the day varies interindividually but is stable intraindividually
Sleep association	In most patients many of the headache attacks occur from sleep and awake the patients.
Circannual periodicity	Most of the patients report most of the CH episodes to start during spring or autumn
Ipsilateral cranial autonomic features	CH attacks are characterized by ipsilateral trigeminal autonomic symptoms such as lacrimation, rhinorrhea, nasal congestion, conjunctival injection, ptosis, facial sweating.
Trigeminal distribution of pain	Most patients report a supraorbital and/or temporal unilateral pain

THE HYPOTHALAMUS

Although the hypothalamus is only a small brain structure and contributes only to 0.5% of total brain volume⁽²⁾ it plays a pivotal role in the human organism being involved in regulation of different biological systems that are essential for human survival (i.e. hormones, autonomic nervous system, temperature, emotional behaviour, arousal, cardiovascular system).⁽³⁾

Pain processing and autonomic nervous system

Interestingly, the hypothalamus is currently not considered to be part of the classical central pain

processing network. However, there is emerging evidence that it might also be involved in central pain processing with predominantly antinociceptive effects contributing to descending pain modulation. The hypothalamus displays various ascending and descending connections to the nucleus tractus solitarius, rostroventromedial medulla, periaqueductal gray, raphe nuclei, and corticolimbic structures, which have an important function in the central pain matrix.⁽⁴⁾ Despite this anatomical evidences there are also functional data pointing at the hypothalamus to take part in central pain processing. Stimulation of the hypothalamic medial preoptic nucleus (MPO) has antinociceptive effects on spinal cord neurons; after stimulation of the paraventricular nucleus which is also localized within the hypothalamus similar antinociceptive activations on hypothalamic subnuclei was detected.⁽⁵⁾ Two hypothalamic neuropeptides – orexin-A and orexin-B – also seem to play an important role in pain central pain processing of the trigeminal systems as they display pronociceptive and antinociceptive effects.⁽⁶⁾

Autonomic nervous system

The hypothalamus coordinates the interaction between autonomic function (facial nerve, parasympathetic outflow) and pain processing. The trigeminal autonomic reflex is thought to be involved in this connection, which is pictured by the clinical feature of trigeminal autonomic symptoms in trigeminal autonomic cephalalgias (TAC) in general, including CH.⁽⁷⁾

Circadian rhythms

The hypothalamus is often referred to as the "biological clock" as it is involved in several circadian patterns such as sleep- wake cycle, temperature, and hormonal regulation.⁽⁸⁾ The main anatomic structure for chronobiological regulation is the hypothalamic suprachiasmatic nucleus (SCN).⁽⁹⁾ Via direct neuronal connections the SCN influences various parts of the brain and induces, in turn, endocrine and autonomic functions.

CLINICAL PICTURE

The clinical presentation of CH has always been the foundation to allegedly proof the pathognomonic involvement of the hypothalamus in this disorder. However, other diseases share common clinical features that also suggest hypothalamic involvement. Many migraneurs report premonitory symptoms that precede the virtual headache attack up to two days and herald

the pain ahead.⁽¹⁰⁾ The underlying pathophysiology of these premonitory symptoms which include irritability, craving for food, hunger, or tiredness are interpreted as clinical signs of hypothalamic dysregulation. Interestingly, most migraine attacks occur in the early morning, although this circadian rhythmicity is not as obvious as in CH patients.⁽¹¹⁾ In this context, a hypothalamic involvement has been suggested. Trigeminal autonomic features are a key clinical feature in CH, what also supports the hypothesis of a major role of the hypothalamus in the pathophysiology of CH. However, similar headache accompanying cranial autonomic symptoms can be also detected in many migraineurs during the headache, questioning the uniqueness of this clinical feature.⁽¹²⁾ Other primary headache disorders do also share several important features of CH. Hemicrania continua (HC), a rare primary headache disorder, is characterized by strictly unilateral headache attacks accompanied by trigeminal autonomic symptoms. Hypnic headache (HH) patients share the characteristic time dependency and sleep association with CH. Some HH patients even report trigeminal autonomic symptoms.^(13,14)

NEUROENDOCRINAL ABNORMALITIES

Neuroendocrinal abnormalities in CH

Many neuroendocrinological observations suggested an involvement of the hypothalamus in CH and suggested a deranged hypothalamic function. Inside bout a reduced plasma testosterone concentration was measured in male CH patients.⁽¹⁵⁾ Imbalances of other hormones such as melatonin, cortisol, luteinizing hormone, follicle-stimulating hormone, prolactin, growth hormone, and thyroid-stimulating hormone, whose secretion is mainly controlled by the hypothalamus, have been detected.⁽¹⁶⁾ These hormonal disturbances support the idea of a hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis malfunction in this primary headache disorder. Interestingly, changes of the CSF orexin level, which are considered to play a pivotal role in the pain processing of CH patients, were not observed during active CH episodes. Cavoli et al. measured orexin-A in ten patients with CH by radioimmunoassay. CSF Orexin levels were in normal range and no association between clinical presentation and orexin-A level could be observed.⁽¹⁷⁾

Several possibilities were discussed regarding the observed alterations. First, these changes may be result of the strong CH pain itself. Second, they may reflect a stress reaction (pain associated or independent) or, third,

are induced by pain accompanying sleep disturbances. All of these possibilities would suggest that these alterations are rather unspecific phenomenon. Interestingly, some of the observed hypothalamic changes can be also detected in remission periods (i.e. CH outside bout) what would imply that these changes can be considered to be specific for CH itself continuing independently of the pain and therefore might be a kind of trait marker for the disease itself.

Neuroendocrinal abnormalities in other disorders

Even though endocrinal evidence suggests a strong involvement of the hypothalamus in CH, similar changes were observed in very different disorders as well. Chronic migraineurs show an abnormal pattern of hypothalamic hormonal secretion, such as a decreased nocturnal prolactin peak, increased cortisol concentrations, and delayed nocturnal melatonin peak. 338 blood samples (13 per patient) from 17 patients with chronic migraine and nine age and gender matched controls were analysed.⁽¹⁸⁾ These observations question the exclusivity of hypothalamic involvement in CH.

A hyporeactive HPA axis similar to the changes observed in CH can be also detected patients suffering from fibromyalgia. Changes included disturbance of cortisol secretion (flattening of the circadian level, increased daytime levels in plasma and saliva) and increased nocturnal melatonin levels.⁽¹⁹⁾ HPA axis alterations were also observed in chronic widespread pain,⁽¹⁹⁾ chronic fatigue syndrome⁽²⁰⁾ and irritable bowel syndrome⁽²¹⁾ (for meta-analysis of HPA axis activity in functional somatic disorders, see reference⁽²²⁾).

GENETIC STUDIES IN CH

Children rarely suffer from CH. In these rare cases a genetic background is presumable as 2 to 7% have a positive family medical history for this disorder.⁽²³⁾ First-degree – relatives develop five to 18 times, second-degree one to three times more often CH than the general population.⁽²⁴⁾ Genetic alterations within the orexinergic system of the hypothalamus were discussed to be responsible for this observation. It has been shown that the G1246A polymorphism of the OX₂R gene (HCRTR2) increases the risk for CH.⁽²⁵⁾ However, these data were not replicated in larger CH patient populations.⁽²⁶⁾ In migraineurs this gene polymorphism was not observed.⁽²⁷⁾

CEREBRAL IMAGING: VBM, MRI, PET, SPECT

An increasing number of imaging studies was performed over the last year in CH. Although initial data were quite promising in detecting specific morphological changes in CH and distinct activation patterns, recent studies were often not able to replicate these findings or question the specificity of these observations for CH.

Structural imaging

Structural imaging of the hypothalamus in CH

One of the pioneer studies showing hypothalamic involvement in CH was performed by May et al. in the late 90ies of the last century. He used the method of voxel-based morphometry (VBM), that is an automated, unbiased, whole brain technique. It allows comparing structural brain images, especially regarding the volume or density of gray and white matter. May et al. investigated 25 CH patients compared with 29 healthy controls and detected isolated increased gray matter in the inferior posterior hypothalamus.⁽²⁸⁾ Because of the low prevalence of this headache disorder it took several years to repeat this investigation in a larger patient population and with newer probably more accurate analysis algorithm. Up to now, three studies were performed or are still ongoing, which did not confirm the initial finding. Matharu et al. investigated 66 patients suffering from CH, and 96 age- and gender-matched healthy subjects. This study did not detect any hypothalamic changes at all.⁽²⁹⁾ Similar findings were reported by two later studies.^(30,31) Our own working group investigated 91 CH patients and failed to detect any hypothalamic changes. However, we were able to demonstrate several changes within the central pain-processing network.⁽³⁰⁾

Structural imaging of the hypothalamus in other pain and headache disorders

An alteration of the hypothalamic gray matter in a similar area compared to the area described in CH was detected in hypnic headache (HH).⁽³²⁾ HH is a different rare primary headache entity that mainly affects elderly patients. Patients report strictly nocturnal headache attacks, mostly at the same time at night – that is why this headache disorder is also called alarm clock headache.⁽¹⁾ Interestingly, hypothalamic structural changes are even observed in diseases that do not share the sleep relationship as CH and HH do. Additionally, VBM and cortical thickness analysis showed an increase of hypothalamic gray matter in 11 patients with irritable bowel syndrome (IBS).⁽³³⁾

Structural imaging of the hypothalamus in other diseases

Despite pain and headache disorders structural hypothalamic alterations can also be observed in other diseases without or with less prominent pain symptoms. Boghi et al. investigated 21 anorexic patients and 27 healthy control subjects using VBM. In the patient group they observed focal atrophy in the hypothalamus besides other changes. These changes correlated with the body mass index (BMI). The authors suggested that these hypothalamic changes point to hormonal dysfunction and central dysregulation of homeostasis.⁽³⁴⁾ Hypothalamic gray matter loss was also observed in 52 children and adolescents with autism. The authors contemplated that this alteration underlies the theory of dysfunction of the hormonal system in autism, mainly an alteration of oxytocin and arginine vasopressin.⁽³⁵⁾ Reduced hypothalamic gray matter was also found in boys suffering from fragile X syndrome.⁽³⁶⁾

Several studies showed changes of the hypothalamus in patients with narcolepsy and cataplexy.^(37,38) Narcolepsy is a sleep disorder, characterized by reduced hypocretin concentration in the cerebrospinal fluid. As hypocretin neurons are exclusively localized in the hypothalamus hypothalamic dysfunction was suggested.

Another VBM study showed gray matter atrophy in the area of the hypothalamus in patients with Huntington's disease.⁽³⁹⁾

Functional imaging

Functional imaging in CH

Functional imaging allows picturing ongoing pain in the suffering brain in vivo. This technique thus offers a possibility to investigate acute pain processing and to figure out which anatomic structures might be involved. Nitroglycerine triggered headache attacks in nine chronic CH patients resulted in a strong activation of the ipsilateral posterior hypothalamus detected by H₂¹⁵O positron emission tomography (PET).⁽⁴⁰⁾ This activation pattern was also observed in spontaneous CH attacks in one patient who had undergone deep brain stimulation (DBS).⁽⁴¹⁾ In four patients with episodic CH functional magnetic resonance imaging (fMRI) confirmed the activation pattern within the ipsilateral posterior hypothalamus.⁽⁴²⁾

However, some authors suggested that the detected activation pattern in the functional imaging shows activation of an area only close to the hypothalamus, most likely the midbrain tegmentum.⁽⁴³⁾

Functional imaging in other pain and headache conditions showing hypothalamic involvement

Hypothalamic investigation sometimes appears to be almost a pathognomonic feature in CH or TACs in general, but carefully crosschecking the literature does not confirm this first impression.

In several other pain disorders and even experimental pain conditions distinct hypothalamic activation during the acute pain state has been demonstrated suggesting that hypothalamic involvement might be a more general feature of pain itself.

In seven migraineurs without aura cerebral activations ($H_2^{15}O$ PET) were recorded during spontaneous migraine attacks without aura.⁽⁴⁴⁾ The observed activation pattern included several brainstem areas (bilateral ventral midbrain, dorsal contralateral midbrain in regard to the headache side, dorsomedial pons), cerebellum, frontal cortex, and cingulate cortex, which had been shown in prior studies. Additionally, activation of the bilateral hypothalamus was detected during the acute migraine attack. This activation pattern had never been described before. In contrast, further functional imaging studies studying migraineurs did not detect any hypothalamic activation.⁽⁴⁵⁻⁴⁷⁾

In HC an activation of the contralateral posterior hypothalamus was observed during acute pain exacerbation using PET.⁽⁴⁸⁾

Twelve patients with angina pectoris were treated with intravenous dobutamine to elicit an acute sensation. Due to this pain experience the blood flow in the pain matrix and the hypothalamus increased.⁽⁴⁹⁾

One patient who was implanted with a stimulation electrode within the left ventro-posterior medial thalamic nucleus because of a chronic facial pain was also investigated using functional imaging methods. The patient was measured when the stimulation electrode was working (without pain) and without stimulation (with ongoing pain). During the experience of pain significant increase of blood flow was observed in common areas of the central pain matrix and additionally in the hypothalamus.⁽⁵⁰⁾

Hypothalamic activation is not only shown during pain disorders but can also be observed during experimental pain. Twelve healthy volunteers were stimulated with pain and warm sensations, which were applied to the left leg. Pain-related skin conductance reactivity was measured and association with fMRI activation pattern determined. Pain sensation activated several areas of the central pain processing system such as the anterior cingulate cortex, amygdala, and thalamus, but also in the contralateral

hypothalamus.⁽⁵¹⁾ In another PET study ethanol was injected intracutaneously in the right upper arm of four healthy volunteers to elicit acute traumatic nociceptive pain. Pain lead to a strong activation of the contralateral (left) hypothalamus.⁽⁵²⁾ Another study used the cold pressor test, which applies prolonged tonic painful cold stimulation to investigate pain associated activation pattern in healthy subjects. Additionally, cold non-painful stimulation was applied. Painful and non-painful sensations lead to an activity increase in brainstem and hypothalamic areas. Simultaneously the galvanic skin response decreased. In line with the expectations the painful conditions induced a significantly stronger activation compared with the cold sensation.⁽⁵³⁾

Resting state fMRI

The analysis of low-frequency (<0.1 Hz) fluctuations seen on fMRI scans at rest allows detection of functionally connected brain regions, so called resting state networks (RSNs). Synchronous variations of the BOLD signal can be measured as percentage signal change compared to the BOLD mean signal intensity over time.⁽⁵⁴⁻⁵⁶⁾ The fluctuations observed by resting state analysis are thought to reflect the intrinsic property of the brain to handle the past and prepare for the future.⁽⁵⁷⁾ RS alterations were observed in chronic pain.⁽⁵⁸⁾ Rocca et al. studied RS in 13 patients with episodic CH compared with healthy controls. Patients were studied in a pain free state. Apart from other changes the authors observed functional connectivity within the network starting from the hypothalamus.⁽⁵⁹⁾

Magnetic resonance spectroscopy

An additional exciting imaging technique to study brain biochemistry in vivo is magnetic resonance spectroscopy. In episodic CH patients hypothalamic N-acetylaspartate/creatine and choline/creatine levels are significantly reduced compared with healthy controls. Interestingly, changes were even detectable when the patients were outside bout, which means that they had no actual CH attacks anymore.^(60,61) This observation led to the assumption that these alterations cannot simply reflect an epiphenomenon of pain itself.⁽⁶¹⁾

DEEP BRAIN STIMULATION: EVIDENCE OF HYPOTHALAMIC INVOLVEMENT IN CH?

The clinical picture of CH and the results from imaging studies provided the rationale for hypothalamic deep brain stimulation (DBS) in the treatment of CH. It was

though that this technique might offer a possibility to "turn off the CH generator" as high-frequency hypothalamic stimulation would inhibit hypothalamic hyperactivity.⁽⁶²⁾ The stimulation area was mainly chosen by adoption of the results from the initial VBM study.⁽²⁸⁾ To assess to what extent DBS stimulation is able to abort acute CH attacks Leone et al. investigated 136 CH attacks in 16 chronic CH patients.⁽⁶³⁾ Only 23 % of patients reported a reduction of pain intensity by more than 50%, and only 16% of headache attacks were completely terminated. These data indicated that DBS is not sufficient in the treatment of active CH attacks.⁽⁶³⁾ Further studies showed, that only continuous stimulation over several weeks markedly reduces or terminates CH attacks (for review ^(64,65)). Fifty-eight patients with chronic drug resistant CH and posterior hypothalamic DBS have been documented in literature, yet. Leone et al. investigated 16 drug-resistant chronic CH patients who received hypothalamic implants over a mean period of four years. After the first two years 83.3% of patients had experienced a pain termination or at least major pain reduction. After four years, still 62% of patients were pain free.⁽⁶⁶⁾ These results were confirmed by several other studies.

Interestingly, there were no changes in regard to long-term stimulation in electrolyte balance, sleep-wake cycle, or hormone levels of cortisol, prolactin, thyroid hormone, thyroid-stimulating hormone, which were accused before to be involved in the occurrence of CH attacks.^(62,66-73)

Although the evidence of the imaging studies seemed to be overwhelming, some authors raised the question of the precise anatomical localization of the DBS. Sanchez del Rio and Linera questioned if the shown diencephalic/midbrain activity pattern corresponds rather to the midbrain tegmentum than to the genuine hypothalamus.^(43,74) Although the anatomical boundaries of the hypothalamus are quite clear (anterior: lamina terminalis; posterior: posterior margin of the maxillary bodies; superior: hypothalamic sulcus; medial: third ventricle; lateral: subthalamus and internal capsule; inferior: optic chiasm, median eminence, tuber cinereum, mammillary bodies, and posterior pituitary), the functional boundaries are more vaguely determined.⁽⁷⁵⁾ Matharu et al. re-examined the statistical parametric maps and coordinates of the activation pattern of PET studies in CH.⁽⁷⁴⁾ The observed activation in the diencephalon and the mesencephalon in CH are centered over the midbrain tegmentum and are close to the hypothalamus but more anterior.⁽⁴⁰⁾ In contrast, functional imaging studies in CH using BOLD-fMRI studies detected activation of the posterior and middle

hypothalamus rather than the mesencephalon. The authors suggest that these differences are most likely based on methodological issues, mainly the problem of insufficient spatial resolution (fMRI 4 to 5mm; PET 5 to 10mm). They conclude that these data can only be interpreted in the context of other knowledge, but might be, therefore, also influenced by a priori hypothesis. Moreover, stimulation of the trigeminal pain processing network by greater occipital nerve (GON) stimulation in CH patients presented similar results in regard to pain reduction efficacy suggesting a rather unspecific role of DBS stimulation in CH.

Additionally, positive DBS results were also observed in other pain disorders, questioning the pathophysiological concept of specific hypothalamic alteration in CH and raising some serious concerns regarding their validity and specificity. Interestingly, hypothalamic DBS was also effective in treatment of symptomatic trigeminal neuralgia (TN) in five multiple sclerosis patients.⁽⁷⁶⁾ These patients had to be therapy refractory prior to electrode implantation. Beneficial effects in regard to pain reduction were observed in three of the patients even within the first 24 hours after implantation. Symptomatic TN seems, therefore, according to the opinion of the study authors, a possible area of application for DBS. As long as controlled studies are missing in this regard the results of such studies should be interpreted with caution and careless utilization should be avoided. However, one can conclude based on the reported study results that DBS of the posterior hypothalamus is not exclusively effective in CH but also shows beneficial effects in other pain conditions as well.

In contrast, there are also chronic pain conditions where hypothalamic DBS seems not to be effective. Franzini et al. reported on four patients with secondary neuropathic trigeminal pain (pain after resection of a posterior mandibular carcinoma, unspecified facial pain; pain after radiotherapy of a nasopharyngeal carcinoma; and no description) who did not experience any relevant pain reduction after electrode implantation.⁽⁷⁶⁾ However, the reported patient population was inhomogenous with not comparable clinical features, which makes an interpretation of the study results difficult.

HYPOTHALAMUS: PRIMUM MOVENS IN CH OR ONLY PART OF THE CENTRAL PAIN-PROCESSING NETWORK?

Looking at the clinical features of CH with trigeminal distribution of pain, circadian/circannual rhythmicity, and

ipsilateral cranial autonomic symptoms in combination with the results from the many imaging studies the pathophysiological importance of the hypothalamus seems to be obvious and scientifically proven, but newer data question the pivotal role of the hypothalamus in CH. Particularly structural and functional neuroimaging studies supported the hypothesis of hypothalamic alterations being involved in the pathophysiology of CH.^(28,41,42) These data seemed to be so conclusive that even invasive therapy methods such as DBS were used to directly influence the "hypothalamic CH generator". However, other contrary findings should be also taken into consideration before prematurely adopt this hypothalamic hypothesis. One major criticism about most of the interpretations from previous studies is, that the focus was directed almost exclusively at results that support the hypothalamic importance of the hypothalamus in CH, while other data were often neglected or rendered unimportant. It might be useful to take a step back and have a look at the whole picture, as this strong hypothesis driven research might have led us in the wrong direction.

Hypothalamic activation and structural changes can also be also detected in other primary headache disorders such as migraine,⁽⁴⁴⁾ hemicrania continua⁽⁴⁸⁾ chronic facial pain⁽⁵⁰⁾ and hypnic headache⁽³²⁾ and is not an exclusive feature in CH. Interestingly, hypothalamic changes can even be observed in totally different pain conditions such as angina pectoris,⁽⁴⁹⁾ irritable bowel syndrome⁽³³⁾ or even conditions that not involve pain at all such as anorexia nervosa,⁽³⁴⁾ autism,⁽³⁵⁾ fragile X syndrome,⁽³⁶⁾ narcolepsy,^(37,38) and Huntington's disease.⁽³⁹⁾ However, most of the neuro-imaging studies that investigated pain disorders other than CH, did not observe any hypothalamic alterations. However, most of the CH imaging studies take the involvement of the hypothalamus *a priori* as a basis of their analysis, which allows reduction of the significance level. In contrast, most of the other studies that investigated pain disorders, did not predefine the hypothalamus as target anatomic region, what impedes the detection of more subtle activation or structural change below the threshold of statistical significance.

The exact anatomic localization of the observed activations or structural alterations in CH has been discussed quite controversially in the past^(43,74) in regard to the limitation of spatial resolution (PET: 2 to 7 mm; MRI 4 and 5 mm). Based on these methodological limitations, it was suggested that the observed activations might be localized in the midbrain tegmentum rather than

in the hypothalamus itself. Taking the limitation of spatial resolution into consideration, PET and MRI seem to be not proper methods to distinguish anatomically between these two regions. This might challenge the validity of many neuroimaging results presented in regard to anatomic precision.

Although neuroendocrine⁽¹⁶⁾ and genetic studies⁽²⁵⁾ detected changes in CH and also seem to point at hypothalamic changes, the specificity of these observations must be questioned. HPA axis disturbances can be also detected in fibromyalgia,⁽¹⁹⁾ chronic fatigue syndrome,⁽²⁰⁾ irritable bowel syndrome,⁽²¹⁾ and migraine,⁽¹⁸⁾ genetic mutations were not reproducible.⁽²⁶⁾

EXPERT COMMENTARY

Although the clinical picture of CH with trigeminal distribution of pain, circadian/circannual rhythmicity, and ipsilateral cranial autonomic features support the hypothesis of hypothalamic changes in terms of a specific CH generator as *primum movens*, more and more studies results, especially conducted in other pain conditions, question this hypothesis. Taking all current information together it seems to be much more probable that the hypothalamus is only involved in pain processing in general as part of a pain network.

Previous studies on this topic were often driven by strong *a priori* hypothesis and all results were only interpreted in the context of these hypothesis. We can mainly learn from this example that overly clear pathophysiological concepts of any particular disease evidently lead to overinterpretation and bias. As these interpretations even lead to invasive treatment methods, which may even jeopardize patients' wellbeing, it seems mandatory to question even strong plausible hypotheses more often, because they might not explain the whole truth and might point future science in a wrong direction.

FIVE-YEAR VIEW

There is a need for investigation of the true pathophysiological background of CH, probably based on a more multi-causal concept, as research of the last ten years was at least partly misguided by the main focus on the hypothalamus in CH pathophysiology. Further research should concentrate on different structures other than the hypothalamus that might be involved in the pathophysiology of CH.

REFERENCES

1. The International Classification of Headache Disorders: 2nd edition. *Cephalalgia*. 2004;24 Suppl 1:9-160.
2. Kiernan J. *The Human Nervous System: An Anatomical View Point*. New York: Lippincott-Raven; 1998.
3. Settle M. The hypothalamus. *Neonatal Netw*. 2000;19(6):9-14.
4. Millan MJ. The induction of pain: an integrative review. *Prog Neurobiol*. 1999;57(1):1-164.
5. Miranda-Cardenas Y, Rojas-Piloni G, Martínez-Lorenzana G, Rodríguez-Jiménez J, López-Hidalgo M, Freund-Mercier MJ, u. a. Oxytocin and electrical stimulation of the paraventricular hypothalamic nucleus produce antinociceptive effects that are reversed by an oxytocin antagonist. *Pain*. 2006;122(1-2):182-9.
6. Bartsch T, Levy MJ, Knight YE, Goadsby PJ. Differential modulation of nociceptive dural input to [hypocretin] orexin A and B receptor activation in the posterior hypothalamic area. *Pain*. 2004;109(3):367-8.
7. Goadsby PJ, Lipton RB. A review of paroxysmal hemicranias, SUNCT syndrome and other short-lasting headaches with autonomic feature, including new cases. *Brain*. 1997;120 (Pt 1):193-209.
8. Panda S, Hogenesch JB. It's all in the timing: many clocks, many outputs. *J Biol Rhythms*. 2004;19(5):374-87.
9. Davidson AJ, Yamazaki S, Menaker M. SCN: ringmaster of the circadian circus or conductor of the circadian orchestra? *Novartis Found Symp*. 2003;253:110-121; discussion 121-125, 281-284.
10. Schoonman GG, Evers DJ, Terwindt GM, van Dijk JG, Ferrari MD. The prevalence of premonitory symptoms in migraine: a questionnaire study in 461 patients. *Cephalalgia*. 2006;26(10):1209-13.
11. Solomon GD. Circadian rhythms and migraine. *Cleve Clin J Med*. 1992;59(3):326-9.
12. Yoon M-S, Mueller D, Hansen N, Poitz F, Slomke M, Dommes P, u. a. Prevalence of facial pain in migraine: a population-based study. *Cephalalgia*. 2010;30(1):92-6.
13. Donnet A, Lantéri-Minet M. A consecutive series of 22 cases of hypnic headache in France. *Cephalalgia*. 2009;29(9): 928-34.
14. Holle D, Naegel S, Krebs S, Katsarava Z, Diener H-C, Gaul C, u. a. Clinical characteristics and therapeutic options in hypnic headache. *Cephalalgia*. 2010;30(12):1435-42.
15. Kudrow L. Plasma testosterone levels in cluster headache preliminary results. *Headache*. 1976;16(1):28-31.
16. Leone M, Bussone G. A review of hormonal findings in cluster headache. Evidence for hypothalamic involvement. *Cephalalgia*. 1993;13(5):309-17.
17. Cevoli S, Pizza F, Grimaldi D, Nicodemo M, Favoni V, Pierangeli G, u. a. Cerebrospinal fluid hypocretin-1 levels during the active period of cluster headache. *Cephalalgia* [Internet]. 2011 März 28 [zitiert 2011 Juni 3]; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21444644>
18. Peres MF, Sanchez del Rio M, Seabra ML, Tufik S, Abucham J, Cipolla-Neto J, u. a. Hypothalamic involvement in chronic migraine. *Neuro Neurosur Psychiatr*. 2001;71(6):747-51.
19. Sommer C, Häuser W, Gerhold K, Joraschky P, Petzke F, Tölle T, u. a. [Etiology and pathophysiology of fibromyalgia syndrome and chronic widespread pain]. *Schmerz*. 2008;22(3):267-82.
20. Van Den Eede F, Moorkens G. HPA-axis dysfunction in chronic fatigue syndrome: clinical implications. *Psychosomatics*. 2008;49(5):450.
21. Chang L, Sundaresh S, Elliott J, Anton PA, Baldi P, Licudine A, u. a. Dysregulation of the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis in irritable bowel syndrome. *Neurogastroenterol Motil*. 2009;21(2):149-59.
22. Tak LM, Cleare AJ, Ormel J, Manoharan A, Kok IC, Wessely S, u. a. Meta-analysis and meta-regression of hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity in functional somatic disorders. *Biol Psychol*. 2011;87(2):183-94.
23. Bhatta A, May A, Goadsby PJ. Cluster headache: a prospective clinical study with diagnostic implications. *Neurology*. 2002 12;58(3):354-61.
24. Russell MB. Epidemiology and genetics of cluster headache. *Lancet Neurol*. 2004;3(5):279-83.
25. Rainero I, Gallone S, Valfrè W, Ferrero M, Angilella G, Rivoiro C, u. a. A polymorphism of the hypocretin receptor 2 gene is associated with cluster headache. *Neurology*. 2004;63(7):1286-8.
26. Baumber L, Sjöstrand C, Leone M, Harty H, Bussone G, Hillert J, u. a. A genome-wide scan and HCRTR2 candidate gene analysis in a European cluster headache cohort. *Neurology*. 2006;66(12):1888-93.
27. Pinessi L, Binello E, De Martino P, Gallone S, Gentile S, Rainero I, u. a. The 1246G-->A polymorphism of the HCRTR2 gene is not associated with migraine. *Cephalalgia*. 2007;27(8):945-9.
28. May A, Ashburner J, Büchel C, McGonigle DJ, Friston KJ, Frackowiak RS, u. a. Correlation between structural and functional changes in brain in an idiopathic headache syndrome. *Nat Med* 1999;5(7):836-8.
29. Matharu MS. Functional and structural neuroimaging in primary headache disorders [PhD thesis]. 2006;
30. Naegel S, Holle D, Desmarattes N, Theysohn C, Gaul HC, Diener Z. Course of disease in cluster headache is reflected by distinct grey matter transformation. 21st Meeting of the European Neurological Society Lisbon, Portugal. 2011. (AAN Abstract).
31. Absinte M. Selective gray matter atrophy in the pain-matrix network in cluster headache. Twenty-first Meeting of the European Neurological Society 28–31 May, 2011. *Journal of Neurology*. 2011;258(Suppl 1).(AAN Abstract).
32. Holle D, Naegel S, Krebs S, Gaul C, Gizewski E, Diener H-C, u. a. Hypothalamic gray matter volume loss in hypnic headache. *Ann Neurol*. 2011;69(3):533-9.
33. Blankstein U, Chen J, Diamant NE, Davis KD. Altered brain structure in irritable bowel syndrome: potential contributions of pre-existing and disease-driven factors. *Gastroenterology*. 2010;138(5):1783-9.
34. Boghi A, Sterpone S, Sales S, D'Agata F, Bradac GB, Zullo G, u. a. In vivo evidence of global and focal brain alterations in anorexia nervosa. *Psychiatry Res*. 2011;192(3):154-9.

35. Kurth F, Narr KL, Woods RP, O'Neill J, Alger JR, Caplan R, u. a. Diminished Gray Matter Within the Hypothalamus in Autism Disorder: A Potential Link to Hormonal Effects? *Biol Psychiatry* [Internet]. 2011 Apr 29 [zitiert 2011 Juni 3]; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21531390>
36. Hoefl F, Lightbody AA, Hazlett HC, Patnaik S, Piven J, Reiss AL. Morphometric spatial patterns differentiating boys with fragile X syndrome, typically developing boys, and developmentally delayed boys aged 1 to 3 years. *Arch Gen Psychiatry*. 2008; 65(9):1087-97.
37. Kim SJ, Lyoo IK, Lee YS, Lee J-Y, Yoon SJ, Kim JE, u. a. Gray matter deficits in young adults with narcolepsy. *Acta Neurol Scand*. 2009;119(1):61-7.
38. Buskova J, Vaneckova M, Sonka K, Seidl Z, Nevsimalova S. Reduced hypothalamic gray matter in narcolepsy with cataplexy. *Neuro Endocrinol Lett*. 2006;27(6):769-72.
39. Douaud G, Gaura V, Ribeiro M-J, Lethimonnier F, Maroy R, Verny C, u. a. Distribution of grey matter atrophy in Huntington's disease patients: a combined ROI-based and voxel-based morphometric study. *Neuroimage*. 2006;32(4):1562-75.
40. May A, Bahra A, Büchel C, Frackowiak RS, Goadsby PJ. Hypothalamic activation in cluster headache attacks. *Lancet*. 1998;352(9124):275-8.
41. Sprenger T, Boecker H, Tolle TR, Bussone G, May A, Leone M. Specific hypothalamic activation during a spontaneous cluster headache attack. *Neurology*. 2004;62(3):516-7.
42. Morelli N, Pesaresi I, Cafforio G, Maluccio MR, Gori S, Di Salle F, u. a. Functional magnetic resonance imaging in episodic cluster headache. *J Headache Pain*. 2009;10(1):11-4.
43. Sánchez del Río M, Alvarez Linera J. Functional neuroimaging of headaches. *Lancet Neurol*. 2004;3(11):645-51.
44. Denuelle M, Fabre N, Payoux P, Chollet F, Geraud G. Hypothalamic activation in spontaneous migraine attacks. *Headache*. 2007;47(10):1418-26.
45. Weiller C, May A, Limmroth V, Jüptner M, Kaube H, Schayck RV, u. a. Brain stem activation in spontaneous human migraine attacks. *Nat Med*. 1995;1(7):658-60.
46. Bahra A, Matharu MS, Büchel C, Frackowiak RS, Goadsby PJ. Brainstem activation specific to migraine headache. *Lancet*. 2001;357(9261):1016-7.
47. Afridi SK, Giffin NJ, Kaube H, Friston KJ, Ward NS, Frackowiak RSJ, u. a. A positron emission tomographic study in spontaneous migraine. *Arch Neurol*. 2005;62(8):1270-5.
48. Matharu MS, Cohen AS, McGonigle DJ, Ward N, Frackowiak RS, Goadsby PJ. Posterior hypothalamic and brainstem activation in hemicrania continua. *Headache*. 2004;44(8):747-61.
49. Rosen SD, Paulesu E, Frith CD, Frackowiak RS, Davies GJ, Jones T, u. a. Central nervous pathways mediating angina pectoris. *Lancet*. 1994;344(8916):147-50.
50. Kupers RC, Gybels JM, Gjedde A. Positron emission tomography study of a chronic pain patient successfully treated with somatosensory thalamic stimulation. *Pain*. 2000;87(3):295-302.
51. Dubé A-A, Duquette M, Roy M, Lepore F, Duncan G, Rainville P. Brain activity associated with the electrodermal reactivity to acute heat pain. *Neuroimage*. 2009;45(1):169-80.
52. Hsieh JC, Stähle-Bäckdahl M, Hägermark O, Stone-Elander S, Rosenquist G, Ingvar M. Traumatic nociceptive pain activates the hypothalamus and the periaqueductal gray: a positron emission tomography study. *Pain*. 1996;64(2):303-14.
53. Petrovic P, Petersson KM, Hansson P, Ingvar M. Brainstem involvement in the initial response to pain. *Neuroimage*. 2004; 22(2):995-1005.
54. Fox MD, Raichle ME. Spontaneous fluctuations in brain activity observed with functional magnetic resonance imaging. *Nat Rev Neurosci*. 2007;8(9):700-11.
55. Biswal B, Yetkin FZ, Haughton VM, Hyde JS. Functional connectivity in the motor cortex of resting human brain using echo-planar MRI. *Magn Reson Med*. 1995 ;34(4):537-41.
56. Damoiseaux JS, Rombouts SARB, Barkhof F, Scheltens P, Stam CJ, Smith SM, u. a. Consistent resting-state networks across healthy subjects. *Proc Natl Acad Sci U.S.A.* 2006;103(37): 13848-53.
57. Raichle ME, MacLeod AM, Snyder AZ, Powers WJ, Gusnard DA, Shulman GL. A default mode of brain function. *Proc Natl Acad Sci U.S.A.* 2001;98(2):676-82.
58. Baliki MN, Geha PY, Apkarian AV, Chialvo DR. Beyond feeling: chronic pain hurts the brain, disrupting the default-mode network dynamics. *J Neurosci*. 2008;28(6):1398-403.
59. Rocca MA, Valsasina P, Absinta M, Colombo B, Barcella V, Falini A, u. a. Central nervous system dysregulation extends beyond the pain-matrix network in cluster headache. *Cephalalgia*. 2010; 30(11):1383-91.
60. Lodi R, Pierangeli G, Tonon C, Cevoli S, Testa C, Bivona G, u. a. Study of hypothalamic metabolism in cluster headache by proton MR spectroscopy. *Neurology*. 2006;66(8):1264-6.
61. Wang S-J, Lirng J-F, Fuh J-L, Chen J-J. Reduction in hypothalamic 1H-MRS metabolite ratios in patients with cluster headache. *J Neurol Neurosurg Psychiatr*. 2006;77(5):622-5.
62. Leone M, Franzini A, Bussone G. Stereotactic stimulation of posterior hypothalamic gray matter in a patient with intractable cluster headache. *N Engl J Med*. 2001;345(19):1428-9.
63. Leone M, Franzini A, Broggi G, Mea E, Cecchini AP, Bussone G. Acute hypothalamic stimulation and ongoing cluster headache attacks. *Neurology*. 2006;67(10):1844-5.
64. Leone M, Proietti Cecchini A, Franzini A, Broggi G, Cortelli P, Montagna P, u. a. Lessons from 8 years' experience of hypothalamic stimulation in cluster headache. *Cephalalgia*. 2008;28(7):787-97; discussion 798.
65. Leone M, Franzini A, Cecchini AP, Broggi G, Bussone G. Hypothalamic deep brain stimulation in the treatment of chronic cluster headache. *Ther Adv Neurol Disord*. 2010;3(3):187-95.
66. Leone M, Franzini A, Broggi G, Bussone G. Hypothalamic stimulation for intractable cluster headache: long-term experience. *Neurology*. 2006;67(1):150-2.
67. Fontaine D, Lazorthes Y, Mertens P, Blond S, Géraud G, Fabre N, u. a. Safety and efficacy of deep brain stimulation in refractory cluster headache: a randomized placebo-controlled double-blind trial followed by a 1-year open extension. *J Headache Pain*. 2010;11(1):23-31.
68. Bartsch T, Pinsker MO, Rasche D, Kinfe T, Hertel F, Diener HC, u. a. Hypothalamic deep brain stimulation for cluster headache:

- experience from a new multicase series. *Cephalalgia*. 2008; 28(3):285-95.
69. Owen SLF, Green AL, Davies P, Stein JF, Aziz TZ, Behrens T, u. a. Connectivity of an effective hypothalamic surgical target for cluster headache. *J Clin Neurosci*. 2007;14(10):955-60.
70. Starr PA, Barbaro NM, Raskin NH, Ostrem JL. Chronic stimulation of the posterior hypothalamic region for cluster headache: technique and 1-year results in four patients. *J Neurosurg*. 2007;106(6):999-1005.
71. Leone M, Franzini A, Broggi G, May A, Bussone G. Long-term follow-up of bilateral hypothalamic stimulation for intractable cluster headache. *Brain*. 2004;127(Pt 10):2259-64.
72. Franzini A, Ferroli P, Leone M, Broggi G. Stimulation of the posterior hypothalamus for treatment of chronic intractable cluster headaches: first reported series. *Neurosurgery*. 2003; 52(5):1095-9; discussion 1099-1101.
73. Franzini A, Ferroli P, Leone M, Bussone G, Broggi G. Hypothalamic deep brain stimulation for the treatment of chronic cluster headache: a series report. *Neuromodulation*. 2004; 7:1-8.
74. Matharu MS, Zrinzo L. Deep brain stimulation in cluster headache: hypothalamus or midbrain tegmentum? *Curr Pain Headache Rep*. 2010 ;14(2):151-9.
75. De Armond S, Fusco M, Dewey M. *Structure of the Human brain: A Photographic Atlas*. Oxford university press; 1989.
76. Franzini A, Messina G, Cordella R, Marras C, Broggi G. Deep brain stimulation of the posteromedial hypothalamus: indications, long-term results, and neurophysiological considerations. *Neurosurg Focus*. 2010;29(2):E13.

Correspondence

Mark Obermann, MD

Department of Neurology

University of Duisburg-Essen

Hufelandstr. 55

45122 Essen

Phone: + 49-201-723-84385

Email: mark.obermann@uni-due.de

Received: 11/28/2012

Accepted: 12/15/2012

Headache type and aspects of reproductive life in young women

Eliana Meire Melhado¹, Andressa Regina Galego², João Paulo Galdezzani²,
Luiz Paulo de Queiroz³, Marcelo Eduardo Bigal⁴

¹MD, PhD. Department of Neurology – Unicamp. Head of Padre Albino Integrated Colleges,
Department of Neurology, Catanduva, São Paulo, Brazil

²College students of Padre Albino Integrated Colleges (Medical School), Catanduva, SP, Brazil

³MD, PhD. Department of Neurology – Unifesp, São Paulo, SP, Brazil

⁴M.D., Ph.D. Head of the Merck Investigator Studies Program, Scientific Engagements and Education
(MISP/SEE) Office of the Chief Medical Officer – Merck North Wales, PA, USA

Melhado EM, Galego AR, Galdezzani JP, Queiroz LP, Bigal ME. Headache type and aspects of
reproductive life in young women. *Headache Medicine*. 2012;3(4):198-9

BACKGROUND

Although migraine is more common in women than in men,⁽¹⁾ it is yet little explored whether migraine, migraine types, or headache frequency are linked to specific events of the reproductive cycle. Since particular migraine subtypes seem to be risk factor for more serious diseases (e.g. cardiovascular disease),⁽²⁾ the topic is of relevance.

OBJECTIVES

To contrast aspects related to women's reproductive cycle (age of menarche, number of pregnancies, headaches during pregnancy, menstrual cycle, duration of period, use of contraceptive pills) as a function of headache status and of headache type.

METHODS

Sample consisted of 422 college students. A structured questionnaire was used, allowing the classification of the headaches according to the second edition of the *International Classification for Headache Disorders*.⁽³⁾ Information about reproductive life was obtained (use of contraceptive pills, age of menarche, duration of period, menstrual cycle, headaches during pregnancy, number of pregnancies).

Questionnaire consisted of 44 questions divided in 3 parts. Part 1 assessed demographics. Part 2 (22 questions) obtained detailed headache information. Part 3 (10 questions) explored temporality of headache relative to the menstrual cycle, and aspects related to fertility and reproductive life. Pregnant women and women younger than 18 or older than 45 years were excluded.

Menstrual headache was defined as headaches happening from two days before the first day of menstruation until the third day of the period. It was divided in pure (not happening in other times) or related. Findings were contrasted as a function of headache type.

The study was approved by an academically affiliated Investigation Review Board, and consent forms were obtained (Conselho de Ética em Pesquisa-FIPA, nº 38/10 de 14/6/2010).

RESULTS

Median age of the participating sample was 22 years. Of participants, 27.9% had migraine without aura (MO), 17.8% had migraine with aura (MA), 16.9% had probable migraine (PM), 6.8% had chronic daily headaches (CDH), 3.1% had tension-type headache (TTH) and 6.6% had other headache types.

Figure 1 displays the age of menarche as a function of current headache status. Overall, median age of

menarche was 12.3 years. As seen, women with MA were significantly more likely to have had their menarche at earlier ages than women without headaches ($p = 0.03$) (Figure 1).

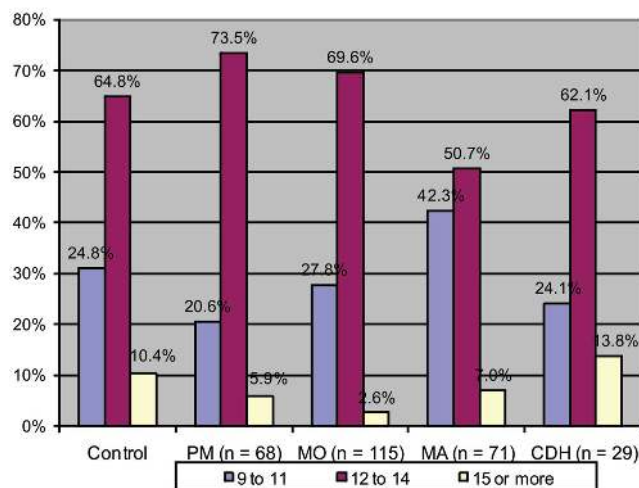


Figure 1 – Age of menarche as a function of headache type. PM = Probable migraine; MO = Migraine without aura; MA = Migraine with aura; CDH = Chronic daily headache

Women with CDH were significantly more likely than women with episodic migraine or with no headaches to have longer menstrual periods (7 days or more, $p < 0.05$).

Use of hormonal contraceptive pills was strikingly similar as a function of having or not migraine headaches, having or not aura, and as a function of number of headache days per month (around 73% for all groups) (Table 1).

Table 1 - Use of contraceptives and the headache according to the second edition of the International Classification for Headache Disorders³

	No contraceptives	Contraceptives	No answer	Total
Controls	35 (27.1%)	92(71.3%)	2(1.6%)	129
MA	18(24%)	56(74.7%)	1(1.3%)	75
MO	29(24.6%)	89(75.4%)	0(0%)	118
PM	21(29.6%)	49(69%)	1(1.4%)	71
CDH	8(27.6%)	19(65.5%)	2(7%)	29

PM=Probable migraine; MO=Migraine without aura; MA=Migraine with aura; CDH=Chronic daily headache

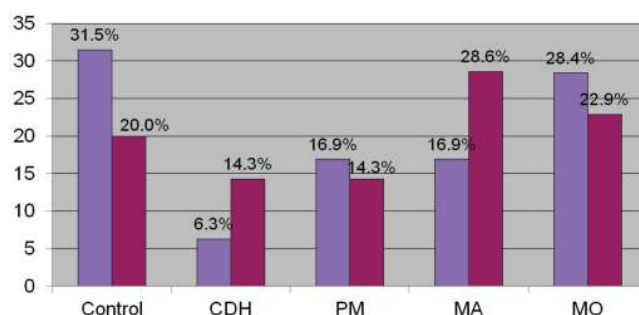


Figure 2 – Headache diagnoses (the Second Edition of the International Classification for Headache Disorders) as a function of pregnancy.

Pregnancy modified the phenotype of the headache quite considerably. The relative frequency of CDH and of MA was significantly increased during pregnancy relative to outside of pregnancy ($p < 0.01$) (Figure 2).

CONCLUSIONS

The fact that women with MA are equally likely to receive hormonal contraceptives relative to women without headaches or with other headache types raise the question whether providers are properly assessing risk of cardiovascular⁽²⁾ outcomes in some women with headaches. Since we did not assess body mass index or tabagism, we can't infer on propeness of care. We did however expect lower proportion of women with MA to be using hormonal medications.

Although headaches tend to improve during pregnancy⁽⁴⁻⁶⁾ relative frequency of aura or frequent headaches is increased in pregnancy relative to outside pregnancy. Reasons for this change need to be further explored. Studies should also focus on whether these headache types are associated with complications during pregnancy.

Finally, the finding that the duration of the menstruation varied as a function of headache frequency also raises the suspicion that hormonal fluctuations not only relate to the prevalence of migraine, but also to the frequency of headaches.

REFERENCES

1. Macgregor EA, Rosenberg JD, Kurth T. Sex-related differences in epidemiological and clinic-based headache studies. *Headache*. 2011;51:843-859.
2. Bigal ME, Kurth T, Santanello N, Buse D, Golden W, Robbins M, Lipton RB. Migraine and cardiovascular disease. A population-based study. *Neurology*. 2010; 74:628-35.
3. Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society. The International Classification of Headache Disorders (2nd ed.). *Cephalalgia*. 2004; 24(Suppl1): 1-151.
4. Melhado EM, Maciel JA, Guerreiro CA. Headache during gestation: evaluation of 1101 women. *Can J Neurol Sci*. 2007;34(2):187-92.
5. Sances G, Granella F, Nappi RE, Fignon A, Ghiotto N, Polatti F et al. Course of migraine during pregnancy and postpartum: a prospective study. *Cephalalgia*; 2003; 23(3):197-205.
6. Rasmussen BK. Migraine and tension-type headache in a general population: precipiting factors, female hormones, sleep pattern and relation to lifestyle. *Pain*; 1993; 53:65-72.

Avaliação do equilíbrio, agilidade e presença de tontura em pacientes com migrânea com e sem aura

Carvalho GF, Gonçalves MC, Florêncio LL, Dach F, Ferreira KS, Chaves TC, Speciali JG, Bevilacqua-Grossi D
Faculdade de Medicina de Ribeirão preto, Universidade de São Paulo – USP

Carvalho GF, Gonçalves MC, Florêncio LL, Dach F, Ferreira KS, Chaves TC, Speciali JG, Bevilacqua-Grossi D.
Avaliação do equilíbrio, agilidade e presença de tontura em pacientes com migrânea com e sem aura
Headache Medicine. 2012;3(4):200-3

INTRODUÇÃO

A migrânea pode estar associada ao acidente vascular cerebral e a complicações isquêmicas devido à depressão da atividade elétrica e consequente diminuição do fluxo sanguíneo cerebral.^(1,2) A substância branca cerebral é afetada, especialmente nas regiões do cerebelo, tronco encefálico e o ouvido interno, podendo favorecer o aparecimento de sinais e sintomas como vertigem, desequilíbrio, aumento da oscilação postural, incoordenação dos movimentos, dismetria e/ou disfagia, além de prejuízos na força e ritmo da contração muscular.⁽³⁾ Segundo Etminan (2005) essas alterações são maiores quando há a presença de aura.⁽¹⁾

OBJETIVO

Avaliar a oscilação do centro de pressão (COP), a agilidade, o relato e impacto da tontura em pacientes com migrânea com aura (MA) e sem aura (M) e indivíduos controle (GC).

MÉTODOS

Os pacientes, todos do gênero feminino e idade entre 18 e 55 anos, foram triados do ambulatório de cefaleia de um hospital terciário e diagnosticadas com migrânea com aura ou sem aura por neurologistas especialistas em cefaleia de acordo com a ICHD-II (2004). Foram excluídos pacientes obesos, com relato de vestibulopatias, doenças sistêmicas, outros tipos de cefaleia ou em uso de medicamentos que afetem o equilíbrio. O

grupo controle foi composto de funcionários e acompanhantes, pareados pela idade.

Foram avaliadas 92 voluntárias, sendo 31 do grupo M, 31 do grupo MA e 30 do GC. A amostra foi homogênea, exceto pelo índice de massa corporal (IMC), maior no grupo MA em relação ao GC (Tabela 1).

Tabela 1 - Características da amostra

	GC (n=30)		M (n=31)		MA (n=31)	
	Média	DP	Média	DP	Média	DP
Idade (anos)	33	9	38	10	37	8
IMC (kg/cm ²)	23	3	25	5	26*	3
Tempo de doença (anos)	-	18	13	18	12	
Frequência mensal de crises	-	7	3	7	3	
Intensidade da dor (EVA)	-	8	1	8	2	

IMC: Índice de Massa Corpórea; EVA: Escala Visual Analógica de dor; GC: Grupo Controle; M: Grupo Migrânea sem aura; MA: Grupo Migrânea com aura; DP: Desvio Padrão
*MA versus GC (p<0,05).

O COP foi mensurado através da estabilometria com uma plataforma de força (AMTI - OR6-7-1000) em apoio bipodal e unipodal, com olhos abertos e fechados durante trinta segundos. A coleta foi aleatorizada por sorteio.

A agilidade foi avaliada pelo teste *Timed Up and Go* (TUG), no qual o paciente é orientado a se levantar de uma cadeira, andar três metros e retornar a sentar em um menor tempo possível.

A tontura foi avaliada pelo questionário *Dizziness Handicap Inventory* (DHI), que considera os aspectos psicológicos, físicos e funcionais relacionados a este sintoma.

Para análise entre os grupos, foi utilizado um modelo de regressão linear com efeitos mistos para a plataforma

de força e teste TUG e um modelo de regressão logística para o DHI, com nível de significância de $\alpha < 0,05$.

O estudo foi aprovado pelo comitê de ética local (processo n° 4126/2010).

RESULTADOS

Os resultados revelaram maior oscilação do COP no grupo MA em relação ao grupo M e GC em apoio bipodal com olhos abertos e fechados ($p < 0,02$). Pacientes com MA apresentaram maior deslocamento do COP em relação ao grupo M nas situações unipodal com olhos abertos ($p < 0,02$) (Figura 1). Os pacientes com migrânea não conseguiram executar a coleta em apoio unipodal com os olhos fechados, sendo este dado dispensado da análise. Os dados de controle dos pacientes, inclusive o IMC, não

exerceram influência nos dados da plataforma de força, teste TUG e relato de tontura.

Não houve diferença no tempo de realização do TUG (segundos) entre os grupos MA (8,5 segundos) e M (8,2 segundos), porém ambos os grupos foram diferentes do GC (6,5 segundos; $p < 0,01$) (Figura 2). Além da presença da migrânea, o aumento da idade se mostrou relacionado com a diminuição da mobilidade.

Sintomas de tontura foram verificados em 80% do grupo MA e 65% do grupo M, apresentando um risco de 58 vezes no grupo MA e de 25 vezes no grupo M para o desenvolvimento deste sintoma em relação a indivíduos sem a patologia. A tontura exerceu influência significativa nas atividades de vida diária destes pacientes, com impacto moderado segundo os escores do questionário ($p < 0,001$) (Tabela 2).

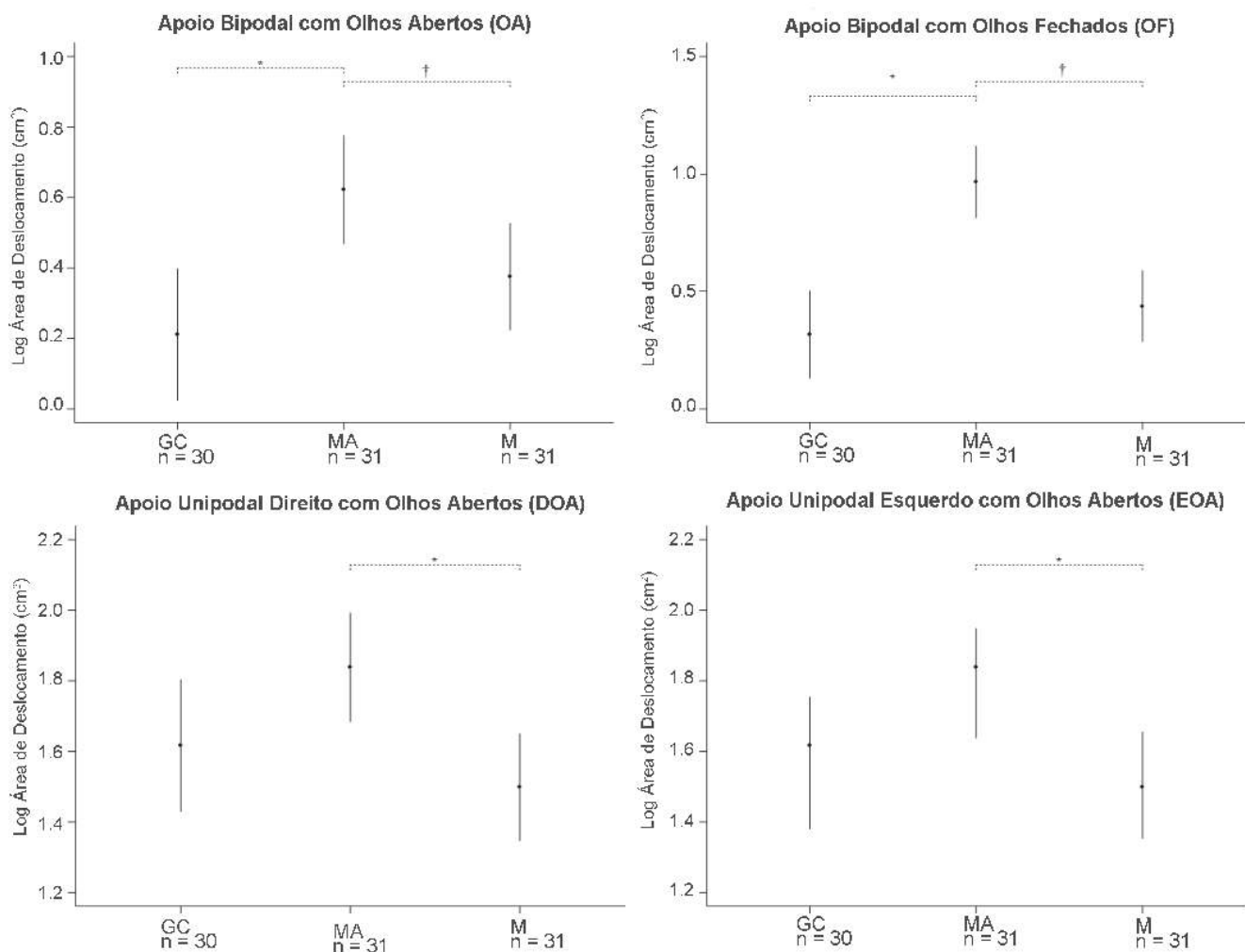


Figura 1 – Log. da média e intervalo de confiança das áreas de oscilação corporal (cm^2) em apoio bipodal com olhos abertos (OA), olhos fechados (OF), Apoio unipodal direito (DOA) e esquerdo (EOA) com olhos abertos do Grupo Controle (GC), Grupo Migrânea sem Aura (M) e Grupo Migrânea com Aura (MA). **Transformação da variável em Logaritmo. * $p = 0,001$; † $p = 0,02$.

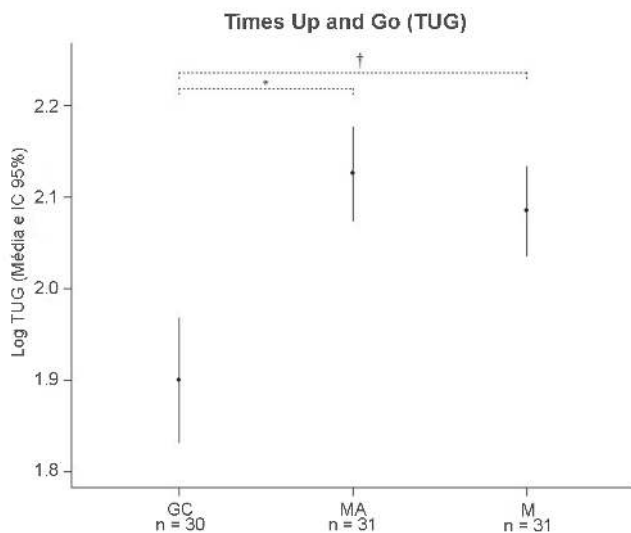


Figura 2 – Log. da média e intervalo de confiança das áreas do tempo de execução do teste Timed Up and Go (TUG). * $p < 0,001$; † $p < 0,01$.

Tabela 2 - Relato de Tontura (%), Odds Ratio para o desenvolvimento da tontura e escores atingidos no DHI

	GC (n=30)	M (n=31)	MA (n=31)
Relato de Tontura (%)	6,5%*	65%**	80%
Odds Ratio [Estimativa (IC)]	-	25 (5-127)	58 (10-315)
DHI [Média (DP)] ¹	0,67 (3,6) †	34,4 (28,6)	36,1 (23,6)

GC: Grupo Controle; M: Grupo Migrânea sem Aura; MA: Grupo Migrânea com Aura; IC: Intervalo de Confiança; DP: Desvio Padrão. ¹ Escore -100.

*GC versus M e MA. $p < 0,0001$. ** M versus MA. $p < 0,001$. † GC versus M e MA. $p < 0,001$.

DISCUSSÃO

Nossos resultados mostraram que houve maior oscilação em pacientes com migrânea em nas situações OA e OF, contudo, houve uma diferença maior entre os grupos quando o teste foi realizado com os olhos fechados. Outros estudos já sugeriram uma tendência de deslocamento maior em migranosos e piores resultados nos testes com olhos abertos⁽⁴⁾ ou com olhos fechados.⁽³⁾

É importante salientar que os indivíduos com migrânea com aura apresentaram prejuízo quanto à oscilação postural nas posições de apoio bipodal e unipodal com olhos abertos, todavia, foram capazes de realizar a função. Já com apoio unipodal e olhos fechados, especialmente com o membro não dominante, ambos os grupos com migrânea apresentaram uma limitação funcional para esta tarefa. Este dado sugere maior risco de quedas em situações que exijam tal função, como

em atividades diárias onde haja diminuição da luminosidade, por exemplo.

Nossos resultados também apontaram para a influência da idade e da migrânea sobre os resultados do teste TUG. É possível inferir que idosos com história de migrânea apresentem um aumento particular do risco de quedas quando comparado a idosos sem migrânea.

Além da idade, a cronicidade parece ser um fator agravante para o desequilíbrio.⁽⁵⁾ Em pacientes com migrânea crônica foram detectadas disfunções subclínicas nos sistemas vestibular e cerebelar, além de alterações da motricidade ocular, sugerindo que a maior oscilação tenha causa central.^(5,6) Esses achados são coerentes com estudos de imagem que relacionam o aumento da frequência de crises com a maior incidência de lesões corticais, encontradas especialmente no cerebelo de migranosos com aura.^(1,2) É possível que em uma amostra composta de pacientes com migrânea crônica fosse possível verificar um maior espectro de diferença em relação ao grupo controle.

Apesar de estar bem estabelecida a associação entre as patologias vestibulares e relato de vertigem/tontura em pacientes com migrânea,⁽⁷⁾ pouco se sabe sobre o impacto dessas condições nesse grupo de pacientes.

Os dados revelaram que houve um impacto moderado da tontura nos aspectos físicos, funcionais e psicológicos nos pacientes com migrânea, independente da presença de aura. Escores semelhantes do DHI foram encontrados em outros estudos. A melhora dos escores do DHI com a reabilitação vestibular⁽⁸⁾ sugere que estes pacientes precisam ser orientados quanto ao risco de quedas em atividades funcionais, especialmente durante a crise.

CONCLUSÕES

Nossos dados demonstraram que pacientes com migrânea (com e sem aura) apresentam alterações no equilíbrio estático, na agilidade e mobilidade, além da alta prevalência de tontura, com impacto em vários aspectos da vida diária. A aura parece influenciar de forma significativa a estabilidade postural destes pacientes.

REFERÊNCIAS

1. Etmnan M, Takkouche B, Isorna FC, Samii A. Risk of ischaemic stroke in people with migraine: systematic review and meta-analysis of observational studies. *BMJ*. 2005;330:63.

2. Swartz RH, Kern RZ. Migraine Is Associated With Magnetic Resonance Imaging White Matter Abnormalities A Meta-analysis. *Arch Neurol*. 2004;61:1366-8.
3. Ishizaki K, Mori N, Takeshima T, Fukuhara Y, Ijiri T. Static stabilometry in patients with migraine and tension-type headache during a headache-free period. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2002; 56(1):85-90.
4. Rossi C. et al. Balance disorders in headache patients: evaluation by computerized static stabilometry. *Acta Neurol Scand*. 2005; 111(6):407-13
5. So CW, Bent LR. Increased vestibular contribution to posture control in individuals with chronic headache. *J Vestib Res*. 2009; 19(1-2):49-58.
6. Harno H, et al. Subclinical vestibulocerebellar dysfunction in migraine with and without aura. *Neurology*. 2003;61(12): 1748-52.
7. Parker, W. Migraine and the vestibular system in adults. *Am J Otol*. 1991;12(1):25-34.
8. Wrisley DM, Whitney SL, Furman JM. Vestibular rehabilitation outcomes in patients with a history of migraine. *Otol Neurotol*. 2002; 23(4):483-7.

xxx-xxx

Qualidade de vida e incapacidade relacionada à saúde de crianças com migrânea

Gabriela Natália Ferracini¹, Fabíola Dach², José Geraldo Speciali³

¹Fisioterapeuta, doutoranda em Neurociências da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (FMRP-USP), Ribeirão Preto, SP, Brasil

²Doutora em Neurologia, Médica assistente do Ambulatório de Cefaleia do Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto (FMRP-USP), Ribeirão Preto, SP, Brasil

³Professor associado de Neurologia do Departamento de Neurociências e Ciências do Comportamento da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (FMRP-USP), Ribeirão Preto, SP, Brasil

Ferracini GN, Dach F, Speciali JG. Qualidade de vida e incapacidade relacionada à saúde de crianças com migrânea. *Headache Medicine*. 2012;3(4):203-5

RESUMO

A migrânea leva a uma redução da participação de crianças nas atividades de casa e de lazer e no rendimento escolar, além de comprometer os aspectos psicológicos, gerando um impacto negativo na qualidade de vida relacionada à saúde. Este estudo objetivou avaliar a incapacidade que esta condição causa na vida diária de crianças de 6 a 12 anos de idade de ambos os gêneros e se influencia a qualidade de vida. A amostra foi composta por 50 crianças com migrânea sem aura e 50 crianças sem histórico de cefaleia. Para verificar a incapacidade aplicou-se o questionário *Pediatric Migraine Disability Score* e para qualidade de vida o questionário *Pediatric Quality of Life Inventory 4.0™*. Os meninos perderam em média 13 (DP 26,36) dias e as meninas em média 15 (DP 22,43) dias sobre atividade e rendimento escolar, tarefas de casa e lazer, em três meses. De acordo com o grau de incapacidade, 19 (38%) apresentaram pouca ou ausência de incapacidade (Grau I), 17 (34%) leve (Grau II), sete (14%) moderada (Grau III) e sete (14%) incapacidade grave (Grau IV) sobre atividade e rendimento escolar, tarefas de casa e lazer. A qualidade de vida, pela percepção dos pais, é pior nas crianças com migrânea [IC95% (-16,92 – -6,18) p<0,01],

mas na percepção das crianças é semelhante nos dois grupos. Quando se analisam separadamente os vários domínios do questionário, pela percepção dos pais, há diferenças nos domínios físico [IC95% (-15,24 – -1,88) p<0,01] e psicossocial [IC95% (-17,96 – -6,74) p<0,01]. Enquanto que pela autoavaliação das crianças, houve diferença nos domínios emocional [IC95% (-16,95 – -5,70) p<0,01] e escolar [IC95% (-15,90 – -5,74) p<0,01]. Não foi encontrada correlação entre os dias perdidos devido à migrânea e a qualidade de vida.

Palavras-chave: Cefaleia; Crianças; Qualidade de vida

INTRODUÇÃO

Cefaleia é a causa mais comum de dor na infância, com alto risco para tornar-se crônica e persistente na idade adulta.⁽¹⁾ A incapacidade que a migrânea causa durante e entre as crises leva a uma redução da participação da criança nas atividades familiar, social e

escolar, além do comprometimento dos aspectos psicológicos, gerando um impacto negativo na qualidade de vida.⁽²⁾

A Qualidade de Vida relacionada à saúde (QVRS) compreende os efeitos que as doenças e os tratamentos têm sobre a vida diária e a satisfação pessoal.⁽³⁾ O impacto sobre a QVRS pode ser avaliado por meio de instrumentos multidimensionais, que mensuram a percepção subjetiva e individual (autorrelato) nos aspectos físico, emocional, psicológico e social.⁽³⁾ Um instrumento genérico, utilizado para a população pediátrica e com validação para a população brasileira⁽⁴⁾ é o *Pediatric Quality of Life Inventory* (PedsQL™ 4.0),⁽⁵⁾ que analisa a percepção da criança e de seus pais perante a doença. Além disso, há um instrumento mais específico para se mensurar a incapacidade que a migrânea causa na vida de crianças denominado *Pediatric Migraine Disability Score* (PedMIDAS),⁽⁶⁾ desenvolvido por meio da versão utilizada em adultos, o *Migraine Disability Assessment Score*.⁽⁷⁾

OBJETIVO

Avaliar a incapacidade que a migrânea causa na vida diária de crianças de 6 a 12 anos de idade de ambos os gêneros e se ela influencia a qualidade de vida.

METODOLOGIA

A amostra foi composta por 100 crianças (68 meninas e 32 meninos) de 6 a 12 anos de idade (média 9,9 anos, DP 1,6), divididas em dois grupos: grupo de estudo composto por crianças com diagnóstico de migrânea sem aura de acordo com a segunda edição da Classificação Internacional de Cefaleias,⁽⁸⁾ do ambulatório de Cefaleia e Algias Craniofaciais da Infância do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto; grupo controle composto por crianças sem histórico de cefaleia há pelo menos seis meses, selecionadas do Ambulatório de Problemas de Crescimento e Desenvolvimento. Foram excluídas as crianças que apresentassem doenças musculares, dermatológicas, neurológicas graves e inflamatórias crônicas, as que não compreendessem o que era explicitado ou as que não concordassem em participar do estudo. O consentimento foi dado pelos pais ou responsáveis, com assinatura de um termo de consentimento livre e esclarecido. Para verificar a incapacidade, foi aplicado o questionário

Pediatric Migraine Disability Score⁽⁶⁾ e, para qualidade de vida, o questionário *Pediatric Quality of Life Inventory 4.0*^{TM, (5)}

RESULTADOS

Os meninos perderam em média 13 (DP 26,36) dias e as meninas em média 15 dias (DP 22,43) sobre atividade e rendimento escolar, tarefas de casa e lazer, em três meses, não havendo diferença significativa entre os gêneros [IC95% (-14,02 - 16,67); p=0,86].

De acordo com o grau de incapacidade, 19 (38%) crianças apresentaram pouca ou ausência de incapacidade (Grau I), 17 (34%) incapacidade leve (Grau II), sete (14%) moderada (Grau III) e sete (14%) incapacidade grave (Grau IV) sobre atividade e rendimento escolar, tarefas de casa e lazer. Na análise em separado de meninos e meninas, 40% das meninas apresentaram pouca ou ausência de incapacidade (Grau I), 29% incapacidade leve (Grau II), 17% moderada (Grau III) e 14% grave (Grau IV). Os meninos apresentaram 32% pouca ou ausência de incapacidade (Grau I), 50% leve (Grau II), 12% moderada (Grau III) e 6% grave (Grau IV) (Figura 1).

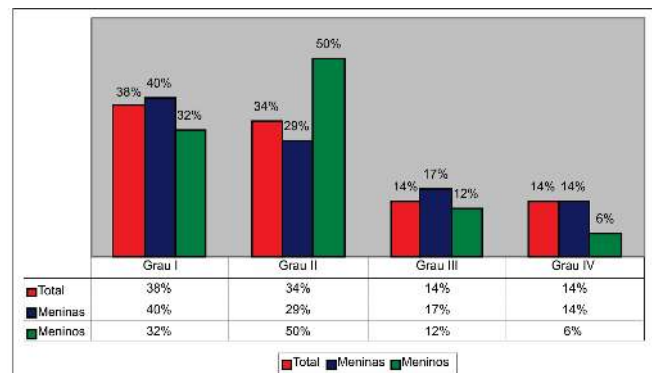


Figura 1 – Graus de incapacidade do PedMIDAS entre os gêneros do Grupo estudo.

A qualidade de vida, pela percepção dos pais, é pior nas crianças com migrânea [IC95% (-16,92 - -6,18) p<0,01], mas na percepção das crianças a qualidade de vida é semelhante nos dois grupos. Quando se analisa separadamente os domínios do questionário, pela percepção dos pais, há diferenças nos domínios físico [IC95% (-15,24 - -1,88), p<0,01] e psicossocial [IC95% (-17,96 - -6,74), p<0,01]. Enquanto que pela auto-avaliação das crianças, houve diferença nos domínios emocional [IC95% (-16,95 - -5,70) p<0,01] e escolar [IC95% (-15,90 - -5,74) p<0,01] (Tabela 1).

Tabela 1 - Média, desvio padrão e valor de p da pontuação do questionário genérico PedsQL™ 4.0 da autoavaliação das crianças e do questionário dos pais/responsáveis das crianças do grupo estudo e grupo controle

Escalas	Número de itens	Grupo						
		Estudo			Controle			Valor p
		N	Média	DP	n	Média	DP	
Avaliação das crianças								
Escore total	23	50	61,45	12,48	50	64,53	10,83	0,18
Saúde física	8	50	69,73	12,48	50	70,27	15,48	0,17
Social	5	50	80,00	20,53	50	80,00	21,10	0,72
Saúde emocional	5	50	55,00	20,20	50	60,00	20,53	<0,01*
Escolar	5	50	50,00	18,84	50	52,50	18,67	<0,01*
Saúde Psicossocial	15	50	68,07	17,66	50	58,07	16,66	0,07
Avaliação dos pais								
Escore total	23	50	57,50	13,42	50	69,53	9,89	<0,01*
Saúde física	8	50	67,25	16,93	50	75,81	14,28	<0,01*
Social	5	50	80,00	17,22	50	80,00	22,41	0,63
Saúde emocional	5	50	50,00	24,81	50	55,00	21,10	0,06
Escolar	5	50	50,00	18,66	50	55,00	18,69	0,18
Saúde Psicossocial	15	50	53,57	15,37	50	65,92	10,50	<0,01*

n: número da amostra; DP: desvio-padrão. *p<0,05

Não foi encontrada correlação entre os dias perdidos devido à cefaleia e a qualidade de vida.

CONCLUSÃO

O grau de incapacidade foi em geral ausente ou leve em 72% das crianças, e apenas 14% apresentaram o grau de incapacidade grave.

A qualidade de vida não se apresentou pior em crianças com migrânea, pela percepção das crianças, mas pela percepção dos pais, a qualidade de vida relacionada à saúde é pior em crianças com migrânea.

A incapacidade que a migrânea causa nas atividades diárias não parece interferir na qualidade de vida.

REFERÊNCIAS

1. Abu-arafeh I, Razak S, Sivaraman B, Graham C. Prevalence of headache and migraine in children and adolescents: a systematic review of population-based studies. *Dev Med Child Neurol* 2010;52(12):1088-97.
2. Isigkeit AR, Thyen U, Stöven H, Schwarzenberger J, Schmucker P. Pain among children and adolescents: Restrictions in daily living and triggering factors. *Pediatrics*. 2005;115(2): e152-e162.
3. The Whoqol Group. The development of the World Health Organization quality of life assessment instrument (the WHOQOL). In: Orley J, Kuyken W editors. *Quality of life assessment: international perspectives*. Heidelberg: Springer Verlag 1994 p. 41-60.
4. Klatchoian DA, Len CA, Terreri MTRA, Silva M, Itamoto C, Ciconelli RM, et al. Qualidade de vida de crianças e adolescentes de São Paulo: confiabilidade e validade da versão brasileira do questionário genérico Pediatric Quality of Life Inventory™ versão 4.0. *Jornal de Pediatria*. 2008; 24(4): 308-15.
5. Varni Jw, Seid M, Kurti PS. PedsQL 4.0: reliability and validity of the Pediatric Quality of Life Inventory™ Version 4.0 generic core scales in healthy and patient populations. *Med Care*. 2001;39: 800-12.
6. Hershey Ad, Power Sw, Vockell Al, Lecates Sl, Kabbouche Ma, Maynard MK. PedMIDAS: development os a questionnaire to assess disability of migraines in children. *Neurology*. 2001; 57: 2034-9.
7. Stewart Wf, Lipton R, Dowson Aj, Sawyer J. Development and testing of the migraine disability; The Migraine Disability Assessment (MIDAS) Questionnaire to assess headache related disability. *Neurology*, 2001;56 (6 Suppl): S20-8.
8. Headache Classification Subcommitte Of The International Headache Society. *The International Classifications of Headache Disorders*. 2 ed. Cephalalgia. 2004;24 (1): 9-160.

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo - HCFMRP/USP, sob protocolo 3694/2010.

xxx-xxx

O que motiva o paciente a procurar assistência médica por cefaleia?

Pedro Augusto Sampaio Rocha Filho¹, Liliana Raulino Gonçalves², José de Ribamar Coutinho Junior³

¹Neurologista, ²Psicóloga médica, ³Residente Neurologia
Hospital Universitário Oswaldo Cruz – Universidade de Pernambuco, Brasil

Rocha FilhoPA¹, Gonçalves LR², Coutinho Junior JR. O que motiva o paciente a procurar assistência médica por cefaleia? *Headache Medicine*. 2012;3(4):206-7

INTRODUÇÃO

A cefaleia encontra-se entre as queixas mais comuns da humanidade e é também um motivo frequente de consultas médicas, equivalendo a 10% de todos os atendimentos realizados no programa de saúde da família⁽¹⁾ e sendo a principal causa de atendimento nos ambulatórios de neurologia.⁽²⁾

Estima-se que a prevalência de cefaleia em todo o mundo seja de 47%, de migrânea, 10%; de cefaleia tipo tensional, 38% e de cefaleia crônica diária, 3%.⁽³⁾ A dor de cabeça, em muitos casos não é percebida pela população como uma condição necessária para procurar assistência médica, devido à sua natureza episódica, ou por aliviar com uso de analgésicos de fácil acesso e baixo custo.

Com isso cresce o número de cefaleias por uso abusivo de medicamentos e cefaleias crônicas e, em consequência, há aumento dos custos diretos e indiretos provocados pelas cefaleias.⁽¹⁾

OBJETIVOS

Verificar expectativas do paciente quanto ao atendimento e o que influencia nessa expectativa.

MÉTODOS

Pacientes atendidos pela primeira vez no Ambulatório de Cefaleias do Hospital Universitário Oswaldo Cruz da Universidade de Pernambuco no período de 08/01/2007 a 15/05/2012 foram entrevistados utilizando-se questionário padronizado e o Hospital Anxiety and Depression Scale.

A associação das variáveis foi verificada através do teste do χ^2 .

RESULTADOS

Entrevistaram-se 532 pacientes, idade média = 42,3 anos (DP = 16,1), 82,5% do sexo feminino; 37,4% tinham escolaridade superior ao primeiro grau. Média de médicos consultados anteriormente por cefaleia = 2,5 (DP = 3,5); 32% já haviam procurado mais de dois médicos. Tempo médio com cefaleia = 14 anos (DP = 12,5); 60% tinham mais de cinco anos com cefaleia. Frequência média de cefaleia = 16 dias por mês (DP = 11,2), 48,1% tinham cefaleia crônica diária, 23,4% tinham cefaleia tipo tensional, 71,2% tinham migrânea (Tabela 1).

Tabela 1 - Características da cefaleia

Tipo de cefaleia	(n=532)
Frequência de crises maior que 15 dias por mês por mais de 3 meses	48%
Cefaleia tipo tensional	23%
Migrânea	71%

Os motivos alegados para se ter a consulta foram: "Preocupação em ter doença grave" (26,2%); "Fazer um exame complementar" (22,2%), "Alívio da dor" (19,5%); "Ter uma explicação" (18,9%) e "Ter acompanhamento Médico" (13,2%) (Figura 1).

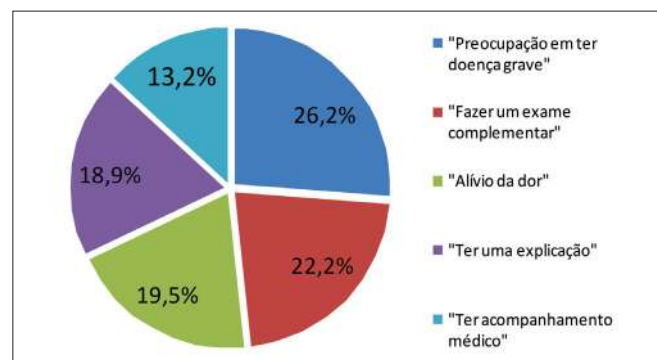


Figura 1 – Motivos alegados para se ter a consulta

Não houve associação entre o motivo ser "Preocupação em ter doença grave/Fazer um exame complementar" e o gênero, a escolaridade, em ter passado em consulta por mais de dois médicos, em ter diagnóstico de migrânea, de cefaleia tipo tensional, de ansiedade ou depressão, ter cefaleia há mais de dois anos ou ter cefaleia crônica diária.

CONCLUSÕES

Os motivos mais freqüentemente alegados para se ter a consulta foram: "Preocupação em ter doença grave" (26,2%); "Fazer um exame complementar"

(22,2%). Nenhuma das variáveis estudadas influenciou nesses motivos.

REFERÊNCIAS

1. Oliveira DR, Leite AA, Rocha-Filho PA. Which patients with headache do not seek medical attention? *Headache*. 2011; 51:1279-84.
2. Ferri-de-Barros JE, Nitrini R. Which patients does the neurologist assist? Basis for a curriculum in neurology. *Arq Neuropsiquiatr*. 1996;54:637-44.
3. Stovner LJ, Hagen K, Jensen R, Katsarava Z, Lipton RB, Scher AI, Teiner TJ, Zwart J-A. The global burden of headache: a documentation of headache prevalence and disability worldwide. *Cephalalgia*. 2007;27:193-210

xxx-xxx

As crises de cefaleia podem ter duração realmente menor que duas horas na infância e na adolescência? Análise crítica prospectiva dos critérios diagnósticos da ICHD II

Márcia M. F. Lima¹, Luis C. Martin²

¹Professora Assistente da Disciplina de Neurologia Infantil e Responsável pelo Ambulatório de Cefaleias na Infância e na Adolescência do HC da FM da UNESP Botucatu

²Professor Dr. Clínica Médica – HC Botucatu, UNESP – Assessoria estatística

Lima MF, Martin LC. As crises de cefaléia podem ter duração realmente menor que duas horas na infância e na adolescência? Análise crítica prospectiva dos critérios diagnósticos da ICHD II. *Headache Medicine*. 2012;3(4):207-8

INTRODUÇÃO

Os critérios diagnósticos da ICHD foram revistos, o que resultou em algumas mudanças na ICHD II,⁽¹⁾ como reconhecer que a duração das crises de migrânea poderiam durar de uma a 72 horas.

Alguns autores observaram duração menor que duas horas (11%-81%) e menos que uma hora (8%-25%).

Winner et al.⁽²⁾ referiram que esta redução aumentaria a sensibilidade de 66% para 78% usando o critério clínico diagnóstico como *gold standard*".

Maytal et al.⁽³⁾ demonstraram que, diminuindo a duração para menos de uma hora, haveria poucos ganhos e redução na especificidade.

Em relação à validação da ICHD II continua a ser

testada, Lima et al.⁽⁴⁾ observaram que a sensibilidade para o diagnóstico da migrânea sem aura aumentou de 21% para 53% e da migrânea com aura de 27% para 71% sem alteração da especificidade.

Um estudo da *American Headache Society Pediatric-Adolescent Section*⁽⁵⁾ demonstrou que com a diminuição da duração da dor os critérios são diagnosticados em 80,8%.

OBJETIVO

Analisar criticamente os critérios da Classificação Internacional das Cefaleias (ICHD II)-2004 prospectivamente, visto que, na classificação, há uma proposição que esta verificação se faça para termos uma maior validação e evidência científica.

MÉTODO

Analisamos prospectivamente 150 indivíduos de Serviço ambulatorial, não tratados, orientando o preenchimento do diário da dor durante a primeira consulta, com retorno após 30 dias. Observamos todos os critérios da classificação ICHD II com crises > 2 horas (Grupo ICHD II) e os mesmos critérios, mas sendo que o critério duração das crises em crianças seria menor que 2 horas (Grupo ICHD II-P). Empregou-se o critério diagnóstico clínico intuitivo (DCI) como padrão *gold standard*. A comparação entre CDI, ICHDII, ICHDII – P foi realizada através do teste de Mc Nemar.

RESULTADOS

Idade de 11 ± 2 anos, 34% sexo masculino/66% sexo feminino; em relação aos sintomas: náusea – 65%, vômitos – 52%, fotofobia – 96%, fonofobia – 97%, tontura – 52%, osmofobia – 54%, sendo que este último não acrescenta ao diagnóstico, pois todos que a apresentavam também tinham foto/fonofobia. Duração: ICHD II – 88 crises > 2 horas e ICHD II-P – 62 crises < 2 horas.

Observamos que os critérios da ICHD II apresentam uma sensibilidade (S) de 58% quando comparadas aos critérios do CDI – 100% e os da ICHDII-P – 94% com Mc Nemar $p < 0,001$.

CONCLUSÕES

O uso dos critérios atuais da ICHD II, através da evidência de um estudo prospectivo demonstra um aumento importante (94%) da sensibilidade comparada a (S = 58%) da duração (> 2 horas). Podemos então aceitar a duração < 2 horas para as cefaleias na infância e na adolescência.

REFERÊNCIAS

1. Headache Classification Sub-Committee of the International Headache Society. The International Classification of Headache Disorder, 2nd ed. Cephalalgia. 2004;24:1-160
2. Winner P, Martinez W, Mate L, Bello L. Classification of pediatric migraine: proposed revisions to the IHS criteria. Headache. 1995;35(7):407-10
3. Maytal J, Young M, Shechter A, Lipton RB. Pediatric migraine and the International Headache Society (IHS) criteria. Neurology. 1997;48(3):602-7
4. Lima MM, Padula NA, Santos LC, Oliveira LD, Agapejev S, Padovani C. Critical analysis of the international classification of headache disorders diagnostic criteria (ICHD I-1988) and (ICHD II-2004), for migraine in children and adolescents. Cephalalgia. 2005;25(11):1042-7.
5. Hershey AD, Winner P, Kabbouche MA, Gladstein J, Yonker M, Lewis D, et al. Use of the ICHD-II criteria in the diagnosis of pediatric migraine. Headache. 2005;45(10):1288-97.

xxx-xxx

Decúbito como fator agravante da cefaleia na crise migranosa

*Juliana P. Macci¹, Carolina P. Jabarra¹, Mayara C. M. Teles¹, Gustavo de F. Ferreira¹,
Jano Alves De Souza², Pedro Ferreira Moreira Filho³*

*¹Médico residente em Neurologia; ²Professor adjunto II de Neurologia da UFF; ³Professor associado IV da UFF
Setor de Investigação de Cefaleia da Universidade Federal Fluminense (UFF). Niterói, RJ, Brasil*

Macci JP, Jabarra CP, Teles MC, Ferreira GF, De Souza JA, Moreira Filho PF. Decúbito como fator agravante da cefaleia na crise migranosa. Headache Medicine. 2012;3(4):208-9

INTRODUÇÃO

As crises de migrânea são frequentemente incapacitantes. A atividade física e os movimentos de abaixar a cabeça são fatores reconhecidos de aumento transitório

da intensidade da dor durante as crises. Por esse motivo, muitos pacientes buscam o repouso. Na prática clínica, verifica-se que uma parcela de pacientes se queixa de agravamento da cefaleia pelo decúbito, durante as crises de migrânea, preferindo permanecer na posição recos-

tada ou sentada. Esse dado, até onde sabemos, não foi estudado.

OBJETIVOS

Verificar, numa amostra de pacientes migranosos, a porcentagem daqueles que se queixam de agravamento da cefaleia, durante a crise, pelo decúbito. Avaliar se existem diferenças com relação à piora pelo decúbito entre os sexos.

METODOLOGIA

Estudo retrospectivo de análise de prontuários. Foram avaliados os dados da anamnese de 734 pacientes consecutivos, com queixa principal de cefaleia, atendidos numa clínica terciária, desde que se passou a utilizar o programa HIPATIA (tutorial e banco de dados em cefaleias). Utilizando-se de filtros de pesquisa, foram selecionados os pacientes que receberam o diagnóstico de migrânea em qualquer de suas modalidades (1.1 a 1.6 da Classificação da IHS 2004) num total de 563 (76,7%). Todos os pacientes foram interrogados quanto a fatores de agravamento da cefaleia, no período da crise, entre eles, o decúbito. Os que afirmaram apresentar agravamento pelo decúbito foram contabilizados e divididos de acordo com o gênero.

RESULTADOS

Dos 563 pacientes (482 mulheres – 85,6%; 81 homens – 14,4%) com diagnóstico de migrânea, 20,8% (n = 117) queixaram-se de agravamento pelo decúbito. Destes, 89,7% (n = 105) eram mulheres e 10,3% eram homens (n = 12).

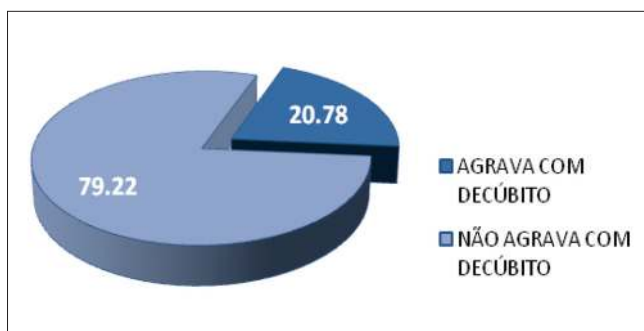


Gráfico 1 – Porcentagem dos pacientes com migrânea que se queixaram de agravamento da cefaleia pelo decúbito

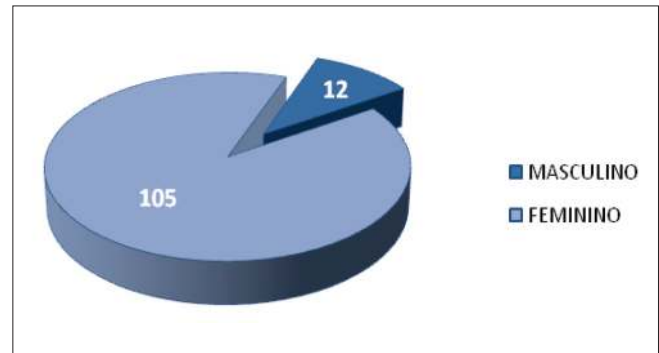


Gráfico 2 – Distribuição por gênero dentre os pacientes que se queixaram de agravamento da cefaleia pelo decúbito

CONCLUSÃO

O agravamento da cefaleia pelo decúbito é mais frequente no sexo feminino, assim como a migrânea. Acreditamos que o aumento do retorno venoso no decúbito e consequentemente da pressão de pulso seja possivelmente um dos responsáveis pelo agravamento da cefaleia pelo decúbito.

REFERÊNCIAS

1. Subcomitê de Classificação das Cefaléias da Sociedade Internacional de Cefaléia. Classificação Internacional das Cefaléias. 2. Ed. Trad. Sociedade Brasileira de Cefaléia. São Paulo: Segmento Farma Editores, 2004.
2. Lerusalimschy R.; Moreira Filho PF. Fatores desencadeadores de crises de migrânea em pacientes com migrânea sem aura. Arq Neuropsiquiatr. 2002;60(3-A):609-13.
3. Hung CI, Liu CY, Wang SJ. Precipitating or aggravating factors for headache in patients with major depressive disorder. J Psychosom Res. 2008;64(2):231-5
4. Spierings EL, Ranke AH, Honkoop PC. Precipitating and aggravating factors of migraine versus tension-type headaches. Headache. 2001;41(6):554-8.

xxx-xxx

Migrânea durante a gestação – perfil clínico

Mauro Eduardo Jurno¹, Dilermando Fazito de Rezende², Érica Cristina de Almeida Pereira³, Gustavo Henrique Souza Rocha³, Janaíne Coelho³, Laiza de Castro Alvarenga³, Naiana Ribeiro Borges³

¹Neurologista, professor da Faculdade de Medicina de Barbacena; ²Estatístico, professor da Faculdade de Medicina de Barbacena; ³Alunos da Faculdade de Medicina de Barbacena, MG

Jurno ME, Rezende DF, Pereira EC, Rocha GH, Coelho J, Alvarenga LC, Borges NR. Migrânea durante a gestação – perfil clínico. *Headache Medicine*. 2012;3(4):210-1

INTRODUÇÃO

Um dos fatores que podem influenciar o quadro de migrânea nas mulheres são as alterações hormonais observadas durante a gravidez. Estudos evidenciam que a maioria das mulheres grávidas que apresentavam cefaleia pré-gestacional exibiu melhora ou desaparecimento da mesma durante a gestação, especialmente quando se refere à migrânea menstrual.

OBJETIVO

Relacionar a frequência da migrânea com os trimestres gestacionais das pacientes, que foram admitidas no âmbito ambulatorial em uma clínica de pré-natal, e comparar com a incidência das crises de cefaleia no período pré-gravidez.

MATERIAIS E MÉTODOS

O trabalho constou em um estudo de corte transversal, realizado mediante uma entrevista sobre enxaqueca em gestantes que apresentaram cefaleia no período anterior ou durante a gestação. Essas foram diagnosticadas como portadoras de migrânea, através dos critérios da Classificação Internacional. O presente estudo foi realizado no período entre julho de 2011 e fevereiro de 2012, em um grupo de 200 gestantes que aceitaram participar do estudo, com idade entre 18 e 50 anos e se encontravam no terceiro trimestre de gestação. As participantes foram selecionadas sequencialmente entre todas as gestantes que compareceram ao serviço ambulatorial e preencheram os critérios de inclusão. A análise estatística foi realizada com os recursos de processamento estatístico do Software Stata 9.2.; foram construídas as distribuições de frequência e calculadas as porcentagens médias e

desvio padrão indicados para cada variável. As proporções foram comparadas em tabelas de contingência RxC e as médias em tabelas de Anova.

No tocante aos aspectos éticos não houve conflitos de interesse, e a pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa da UNIPAC (CEP-UNIPAC) sob o nº 828/2011.

RESULTADOS

O grupo foi composto por 200 pacientes, onde se observou que 82 (41,0%) eram migranosas e as restantes 118 (59,0%) não preenchiam os critérios para diagnóstico de migrânea. As comparações de portadoras ou não de migrânea segundo a faixa etária são apresentadas na Tabela 1. As pacientes migranosas e não migranosas apresentaram idade média igual a 28,3 e 26,3 anos, respectivamente. Os resultados observados sobre a evolução da dor de cabeça durante os trimestres da gestação em relação ao período pré-gestacional estão representados na Tabela 2. A comparação das crises de

Tabela 1 - Faixa etária das pacientes migranosas e não migranosas

Grupo etário (anos)	Não migranosas		Migranosas	
	N	%	N	%
18-25	64	54,3	32	39,0
26-46	54	45,7	50	61,0

$\chi^2/F = 4,49; P = 0,034$

Tabela 2 - Evolução da dor observada durante a gestação das pacientes migranosas em relação ao período pré-gestacional

Trimestre	Melhorou		Piorou		Inalterado	
	N	%	N	%	N	%
I	17	20,7	36	43,9	29	35,4
II	35	42,7	22	26,8	25	30,5
III	45	54,9	15	18,3	22	26,8

migrânea quando classificadas se melhoraram, pioraram ou mantiveram inalteradas, no terceiro trimestre da gestação em relação ao primeiro, se encontram descritas na Tabela 3.

Tabela 3 - Comparação da dor observada no terceiro trimestre da gestação em relação ao primeiro nas pacientes migranosas

Primeiro Trimestre	Melhorou		Piorou		Inalterado	
	N	%	N	%	N	%
I	15	33,3	1	6,7	1	4,5
II	18	40,0	8	53,3	10	45,5
III	12	26,7	6	40,0	11	50,0

$\chi^2/F = 10,52; P = 0,033$

DISCUSSÃO

A gravidez altera substancialmente a enxaqueca, já que geralmente irá reduzir a frequência e severidade das crises de migrânea, devido à relação entre o aumento do estrogênio e a melhora da cefaleia. Os resultados obtidos neste trabalho relacionando as pacientes migranosas com os trimestres investigados condizem com relatos da literatura, em que as crises de enxaqueca, muitas vezes, têm a frequência aumentada no primeiro trimestre, mas se espera diminuir nos segundo e terceiro trimestres da gravidez.

CONCLUSÃO

Os dados obtidos com a realização do nosso trabalho estão em concordância com estudos anteriormente apresentados, nos quais foi demonstrada uma diminuição gradual de dores de cabeça ao longo dos três trimestres de gestação. Acreditamos que os resultados obtidos com esse estudo ajudarão as próprias pacientes a avaliarem sua qualidade de vida e aos profissionais da área a orientar e entender melhor suas pacientes.

REFERÊNCIAS

- Kvisvik EV et al. Headache and migraine during pregnancy and puerperium: the MIGRA-study. *J Headache Pain* (2011) 12: 443-51.
- Melhado EM. Cefaleia na gestação. [Tese]. Campinas: Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas; 2005.
- Melhado EM. Cefaleia na mulher. Rio de Janeiro: Atheneu, 2011.
- Melhado E, Maciel JJA, Guerreiro CAM. Headaches during pregnancy in women with a prior history of menstrual headaches. *Arq Neuropsiquiatr* 2005;63(4):934-940.
- Serva WAD et al. Course of migraine during pregnancy among migraine sufferers before pregnancy. *Arq Neuropsiquiatr* 2011; 69(4):613-9.
- Subcomitê de Classificação das Cefaléias. Classificação Internacional das Cefaléias. 2ªed. São Paulo: Alaúde Editorial; 2004.

Análise do tempo de profilaxia da migrânea

Raimundo P. Silva-Néto¹, K.J. Almeida¹, Marcelo Moraes Valença²

¹Centro de Neurologia e Cefaleia do Piauí, Teresina, PI, Brasil

²Universidade Federal de Pernambuco, Recife, PE, Brasil

Silva-Néto RP, Almeida KJ, Valença MM. Análise do tempo de profilaxia da migrânea. *Headache Medicine*. 2012;3(4):211-3

INTRODUÇÃO

Atualmente, existe consenso sobre o tratamento profilático da migrânea respaldado em evidências clínicas e na experiência pessoal de quem o prescreve.⁽¹⁾ Para diminuir a frequência e intensidade das crises, os medicamentos profiláticos são administrados, diariamente, por meses ou anos.⁽²⁾ Comumente, são utilizados bloque-

adores beta-adrenérgicos, antidepressivos tricíclicos, antagonistas dos canais de cálcio, antagonistas da serotonina e anti-epilépticos.⁽¹⁾

Apesar do conhecimento das medicações profiláticas, ainda permanece a incerteza sobre a duração desse tratamento.⁽³⁾ Há divergência de condutas. Contudo, há um estudo que preconiza a manutenção da profilaxia por 8 a 12 meses após diminuição dos parâmetros de

dor superior a 50%.⁽⁴⁾ Por outro lado, há também recomendação de se manter tal tratamento por, no mínimo, seis meses após alcançar uma melhora da frequência e intensidade das crises superior a 75%,⁽¹⁾ a qual é observada através do diário da cefaleia e, a seguir, descontinuar gradativamente. Porém, se houver recidiva, prolongar o tratamento pelo tempo que for necessário, considerando as limitações de cada medicação.⁽¹⁾

OBJETIVO

Determinar o tempo de maior eficácia para suspensão da profilaxia da migrânea após desaparecimento da cefaleia.

MÉTODO

Foi um estudo prospectivo, com comparação de grupos, em uma população de 1.600 pacientes migranosos atendidos em uma clínica de cefaleia no período de março de 2004 a março de 2007. Todos preencheram os critérios diagnósticos da *International Classification of Headache Disorders - second edition*; usavam profilaxia estandardizada com atenolol, nortriptilina e flunarizina e não apresentavam cefaleia por, no mínimo, três meses.

Empregou-se amostra aleatória constituída de 50 pacientes, os quais foram distribuídos em dois grupos iguais: grupo A manteve profilaxia por mais 12 meses, e grupo B por mais 24 meses. Determinou-se a frequência de crises de cefaleia antes da profilaxia e decorridos um, dois e três anos após suspensão do tratamento, utilizando-se o diário da cefaleia padronizado para este estudo e previamente testado.

No seguimento foram definidas como variáveis de estudo o tempo livre de cefaleia e o número de episódios de recidiva de cefaleia por ano.

A análise estatística foi realizada pelos testes de Kruskal-Wallis para diferença de médias e do qui-quadrado com correção de Yates para prova de contingência, ambos com nível de significância de 0,05.

O estudo foi aprovado por Comitê de Ética em Pesquisas e todos os pacientes assinaram o termo de consentimento livre esclarecido.

RESULTADOS

Na Tabela 1 observam-se as distribuições por sexo, idade, frequência inicial da cefaleia e seu tempo de desa-

parecimento, segundo grupos de profilaxia. Identificou-se que os grupos A e B não diferiram significativamente na fase terapêutica, embora o tempo médio de desaparecimento das crises tenha sido maior no grupo A que no grupo B.

Tabela 1 - Características clínicas dos 50 pacientes com migrânea, segundo grupos de profilaxia de crises

Características clínicas	Grupos		Valor p
	A (n=25)	B (n=25)	
Sexo			0,735*
Feminino (n; %)	20 (80,0)	19 (76,0)	
Masculino (n; %)	5 (20,0)	6 (24,0)	
Idade			0,299†
Média (anos; dp)	34,16 (10,4)	37,80 (11,4)	
Varição	19-57	19-57	
Frequência média inicial (dias/mês; dp)	16,32 (12,8)	16,40 (11,8)	0,769†
Tempo médio de desaparecimento da cefaleia (meses; dp)	21,36 (11,2)	16,84 (9,9)	0,161†

*teste de qui-quadrado; †teste de Kruskal-Wallis

Constatou-se que 11 (44,0%) pacientes do grupo A e 19 (76,0%) do grupo B permaneceram assintomáticos (número de crises igual a zero), durante os três anos sem profilaxia (Tabela 2).

Tabela 2 - Distribuição da frequência de cefaleia em 50 pacientes com migrânea antes e após tratamento profilático

Intervalos do número de dias de cefaleia	Grupos		Valor p
	A (n=25)	B (n=25)	
Antes da profilaxia (dias/mês)			0,769
0	-	-	
< 15	13 (52,0)	14 (56,0)	
≥ 15	12 (48,0)	11 (44,0)	
Após 1 ano (dias/ano)			0,001
0	11 (44,0)	19 (76,0)	
1 - 4	-	6 (24,0)	
5 - 9	6 (24,0)	-	
10 - 14	8 (32,0)	-	
≥ 15	-	-	
Após 2 anos (dias/ano)			0,002
0	11 (44,0)	19 (76,0)	
1 - 4	-	4 (16,0)	
5 - 9	2 (8,0)	2 (8,0)	
10 - 14	10 (40,0)	-	
≥ 15	2 (8,0)	-	
Após 3 anos (dias/ano)			0,004
0	11 (44,0)	19 (76,0)	
1 - 4	1 (4,0)	-	
5 - 9	-	5 (20,0)	
10 - 14	5 (20,0)	1 (4,0)	
≥ 15	8 (32,0)	-	

Em ambos os grupos, identificou-se tendência de aumento da frequência de crises ao longo dos três anos sem profilaxia, tendo o grupo B mantido uma frequência média significativamente menor que o do grupo A (Tabela 3).

Tabela 3 - Distribuição da frequência anual de cefaleia em 50 pacientes com migrânea após suspensão da profilaxia

Frequência média de cefaleia	Grupos		Valor p
	A (n=25)	B (n=25)	
Após um ano (dias/ano; dp)	5,1 (5,0)	0,4 (0,8)	0,001
Após dois anos (dias/ano; dp)	6,5 (6,0)	1,1 (2,1)	0,002
Após três anos (dias/ano; dp)	8,6 (8,8)	2,1 (3,9)	0,004

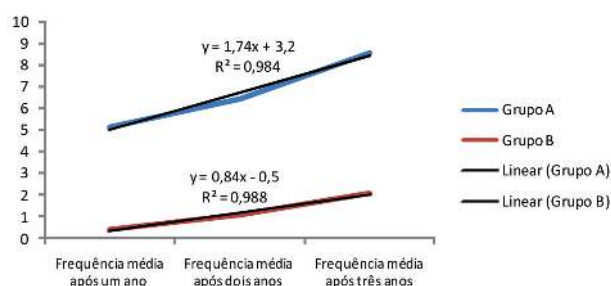


Figura 1 – Comportamento temporal da frequência média de cefaleia por ano após suspensão da profilaxia em 50 pacientes com migrânea

Na Figura 1, observa-se o comportamento temporal da frequência média de cefaleia em cada grupo de profilaxia, identificando-se forte correlação do aumento dessa frequência com o tempo, após suspensão da profilaxia, mantendo o grupo B tendência de aumento do número de dias igual a 0,5 por ano, menor que a do grupo A que se iguala a 3,2 por ano.

CONCLUSÃO

O tempo de profilaxia da migrânea por 24 meses, após desaparecimento da cefaleia, apresentou maior eficácia.

REFERÊNCIAS

1. Comitê Ad Hoc da Sociedade Brasileira de Cefaleia. Recomendações para o tratamento profilático da migrânea. *Arq Neuropsiquiatr.* 2002;60(1):159-69.
2. Silberstein SD, Lipton RB, Goadsby PJ. Migraine: diagnosis and treatment. In: Silberstein SD, Lipton RB, Goadsby PJ. *Headache in clinical practice.* Oxford: Isis Medical Media 1998, chap. 6, p. 61-90.
3. Dodick, D.W. Acute and prophylactic management of migraine. *Clin Cornerstone.* 2001;4(3):36-52.
4. Dodick DW. Preventing migraine pharmacologically. *Manag Care Interface.* 2004;17(Suppl D):14-7.

Raciocínio não verbal, funções motoras e praxia construtiva em crianças com migrânea: um estudo controlado

*Andréa Regina Correa Moutran, Rosely Aparecida Pereira, Leonardo Vaz,
Thaís Rodrigues Villa, Deusvenir de Souza Carvalho*

*Setor de Investigação e Tratamento das Cefaleias – Universidade Federal de São Paulo – Unifesp;
Instituto de Psicologia Aplicada e Formação Lev Vygostsky*

Moutran AR, Pereira RA, Vaz L, Villa TR, Carvalho DS. Raciocínio não verbal, funções motoras, e praxia construtiva em crianças com migrânea: um estudo controlado. Headache Medicine. 2012;3(4):213-4

OBJETIVO

Comparar o raciocínio não verbal, funções motoras e a praxia construtiva de crianças com migrânea e controles sem cefaléia.

MÉTODO

Grupo migrânea: 10 crianças de ambos os sexos (6 meninas), diagnosticadas segundo os critérios da International Headache Society (ICHD-II, 2004), 6 com

aura e 4 sem aura, idade entre 8 e 11 anos e 8 meses ($10,2 \pm 1,2$ anos) e com uma média de 8,6 dias de cefaleia /mês ($DP \pm 4,9$). Grupo controle: 10 crianças (5 meninas), mesma faixa etária ($10,2 \pm 0,9$ anos) sem história prévia de cefaleia.

Todas as crianças avaliadas são estudantes da rede pública de ensino. Para a avaliação foram utilizados: matrizes progressivas coloridas de Raven (raciocínio não verbal); bateria neuropsicológica Tübinger Luria-Christensen para crianças – TUKI, organizada segundo a teoria relacional sistêmica e dinâmica de Luria avaliando a coordenação global do corpo, função motora das mãos, motricidade fina, praxia oral, regulação verbal do ato motor, sensações cutâneas/sinestésica e estereognosia; teste de figuras complexas de Rey para avaliar a praxia construtiva gráfica e memória imediata visual. Critérios de exclusão: antecedentes mórbidos gestacionais, prematuridade, atraso no desenvolvimento psicomotor, deficiência intelectual, epilepsia, trauma craniano, doenças

sistêmicas, meningite, síndromes genéticas, doenças psiquiátricas, uso de medicação profilática para cefaléia ou qualquer outra com efeito no sistema nervoso central. Para todos os participantes foi obtido o consentimento livre e esclarecido dos pais ou responsáveis, além do termo de assentimento da própria criança.

Esse estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de São Paulo. A análise estatística foi realizada por meio do teste t e Mann-Whitney sendo considerado significativo $p < 0,05$

RESULTADOS

O grupo migrânea apresentou escores significativamente menores que o grupo controle nas matrizes progressivas coloridas de Raven escore bruto ($p < 0,004$)/percentil ($p < 0,001$); figuras complexas de Rey - cópia ($p < 0,016$)/percentil ($p < 0,003$) e regulação do ato motor ($p < 0,012$) (ver Tabela 1).

Tabela 1. Comparações entre o grupo controle com o grupo com migrânea

	Grupo Migrânea		Grupo Controle		p
	Média	DP	Média	DP	
Raven/Escore	25,00	$\pm 6,41$	32,10	$\pm 1,72$	0,004*
Raven/Percentil	51,40	$\pm 25,34$	84,00	$\pm 11,75$	0,001*
Fig Rey tempo (em segundos)	278,5	$\pm 46,67$	345,6	$\pm 101,08$	0,072
Fig Rey cópia/escore	21,10	$\pm 6,49$	27,70	$\pm 4,48$	0,016*
Fig Rey percentil	6,09	$\pm 12,68$	38,41	$\pm 27,04$	0,003*
Fig Rey memória imediata/escore	11,05	$\pm 5,33$	15,10	$\pm 6,15$	0,133
Fig Rey memória imediata/percentil	21,70	$\pm 21,92$	43,58	$\pm 27,85$	0,066
Função motora global	10,60	$\pm 1,34$	11,1	$\pm 0,56$	0,499
Função motora das mãos	28,10	$\pm 2,02$	29,20	$\pm 1,13$	0,162
Praxia oral	15,50	$\pm 1,58$	16,30	$\pm 0,82$	0,278
Regulação do ato motor	5,40	$\pm 0,69$	6,0	$\pm 0,00$	0,012*
Sensações cutâneas sinestésicas	37,60	$\pm 1,89$	38,40	$\pm 0,96$	0,427
Etereognosia	9,70	$\pm 0,67$	9,80	$\pm 0,42$	0,913

CONCLUSÃO

Crianças com migrânea quando comparadas aos controles apresentaram pior desempenho em testes de raciocínio não verbal, dificuldades na organização e integração perceptomotora, ou seja, na praxia construtiva gráfica, além de se mostrarem menos eficiente na regulação do ato motor, tarefa esta que está relacionada ao funcionamento executivo e o processo atencional.

Desta forma, estes déficits podem gerar um impacto negativo tanto no desempenho escolar, quanto nas atividades cotidianas da criança.

REFERÊNCIAS

1. Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society The international classification of headache disorders; 2nd edition. Cephalalgia.2004; 24(suppl 1): 9-160;
2. Deegener G, Dietel B, Kassel H, Matthaei R, Nödl H. Neuropsychologische Diagnostik bei Kindern und Jugendlichen: Handbuch zur TUKI - Tübinger Luria-Christensen neuropsychologische für kinder. Weinheim:Psychologie-Verlags-Union; 1992
3. Angelini AL, Alves IRC, Custódio EM, Duarte WF, Duarte JLM. Manual Matrizes Progressivas Coloridas de Raven: escala especial. Centro Editor de Testes e Pesquisas em Psicologia, São Paulo, 1999.
4. Oliveira, MS. Figuras Complexas de Rey: teste de cópia e de reprodução de memória de figuras geométricas. Casa do Psicólogo, São Paulo, 2010.

Visual attention in children with migraine: the importance of prophylaxis

Thaís Rodrigues Villa, Andréa Regina Correa Moutran, Alberto Alain Gabbai, Deusvenir de Souza Carvalho
Division of Investigation and Treatment of Headaches (DITH), Department of Neurology and Neurosurgery
Federal University of São Paulo – Unifesp, São Paulo, SP, Brazil

Villa TR, Moutran AR, Gabbai AA, Carvalho DS. Visual attention in children with migraine: the importance of prophylaxis. *Headache Medicine*. 2012;3(4):215-7

INTRODUCTION

Migraine and probable migraine in childhood has prevalence rates that range between 3.76% and 17.1% in Brazil.⁽¹⁾ Children with migraine have attention deficits, and experience negative consequences with regard to school performance as well as familial and social relationships.⁽²⁻³⁾

A possible role for the neurotransmitters was suggested, as was a close link between migraine and visual attention deficits.⁽³⁾ In continuation of our line of research,⁽³⁾ we herein aimed to evaluate the visual attention performance of children undergoing migraine prophylaxis in comparison with children with untreated migraine and a healthy control group.

METHODS

Eighty-two children were enrolled and divided into three groups: untreated migraine (n = 30), migraine prophylaxis (n = 22), and control (n = 30). Participants in the untreated migraine group had been newly admitted to the outpatient childhood headache service at the Division of Investigation and Treatment of Headaches (DITH) of the Federal University of São Paulo; all were diagnosed with migraine with (n = 5) or without aura (n = 25) according to the International Headache Society criteria (ICDH-II, 2004).⁽⁴⁾ They were aged 8-12 years (mean age, 10.8 ± 1.5 years); 15 were boys. On average, they experienced 5.8 ± 3.2 days of headache per month, confirmed by a 30-day headache diary, without previous or current use of migraine prophylaxis. However, all children were free of pain and migraine symptoms in the two days preceding the assessment.

Participants in the migraine prophylaxis group were regular patients at DITH; all were diagnosed with migraine

with (n = 6) or without aura (n = 16). They were aged 8-12 years (mean age, 10.8 ± 1.5 years); 10 were boys. They had experienced an average of 6.3 ± 2.0 days of headache per month prior to treatment. Prophylactic treatment started 3-6 months before evaluation, and children were free of pain and migraine symptoms in the two months preceding the assessment. Eight of them were taking sodium valproate (500-1000 mg/day), six of them propranolol (40-80 mg/day), five amitriptyline (25-50 mg/day), and three flunarizine (5 mg-10 mg/day). All of these prophylactic drugs have been shown to be well tolerated and efficient in the treatment of migraine in this age group. The control group comprised children without headache aged 9.9 ± 1.3 years; 16 were boys. Children were selected through questionnaires completed by parents in two public schools in the city of São Paulo.

All children were subjected to medical and psychological evaluations. They were also evaluated using the *Weschler Intelligence Scale for Children*, 3rd edition (WISC-III) which was applied by a DITH psychologist. Exclusion criteria were as follows: any other concomitant systemic illness; abnormalities revealed on neurological examination; intelligence quotient (IQ) less than 80; psychiatric disturbances; learning disabilities; history of epilepsy; head trauma or use of other drugs acting on the central nervous system, including alcohol consumption, smoking, and illicit drugs abuse; prior use of migraine prophylaxis (in the untreated migraine group) and a history of episodes of primary headache (in the control group).

Each child was subjected to the following visual attention tests, between July 2010 and January 2012 under the direction of a DITH psychologist: Trail Making Tests (TMT) parts A and B), the Letter – Cancellation Test and the Test of Visual Attention 3rd edition, a computerized test, standardized for the Brazilian population.

All children were students of public schools in São Paulo city and had similar socio economic backgrounds. None of them had a prior history of frequent school absences. Informed consent was obtained from the parents, and the study was approved by our Local Research Ethics Committee. For statistical analysis, the Student t-test and Mann-Whitney test were used. The significance level was set at $p < 0.05$.

RESULTS

Children with untreated migraine performed significantly worse in TMT parts A and B ($p < 0.001$) and had a greater number of action errors in tasks 1 ($p = 0.032$) and 2 ($p = 0.015$) of the Visual Attention Test when compared with control group (Table 1). Children with

Table 1 - Results of visual attention assessment in Migraine and Control groups

Visual attention tests	Migraine group	Control group
Trail making test A	23,0 ± 12,6	17,5 ± 4,5 ($p = 0,030$)
Trail making test B	66,6 ± 36,6	41,7 ± 13,8 ($p = 0,001$)
Letter cancellation test	148,4 ± 55,1	129,4 ± 32,5 ($p = 0,111$)
Cancellation omission errors	3,3 ± 3,7	2,9 ± 3,3 ($p = 0,851$)
Reaction time task 1	0,5 ± 0,1	0,6 ± 0,1 ($p = 0,073$)
Reaction time task 2	0,6 ± 0,1	0,6 ± 0,1 ($p = 0,799$)
Reaction time task 3	0,5 ± 0,1	0,5 ± 0,2 ($p = 0,960$)
Omission errors task 1	2,2 ± 2,8	1,0 ± 1,3 ($p = 0,108$)
Omission errors task 2	2,8 ± 2,7	1,9 ± 1,6 ($p = 0,221$)
Omission errors task 3	0,2 ± 0,4	0,1 ± 0,3 ($p = 0,499$)
Action errors task 1	2,4 ± 1,7	1,6 ± 1,3 ($p = 0,032$)
Action errors task 2	5,5 ± 3,5	3,4 ± 2,7 ($p = 0,015$)
Action errors task 3	2,4 ± 5,7	0,6 ± 1,0 ($p = 0,138$)

Table 2 - Results of visual attention assessment in Migraine and Migraine prophylaxis groups

Visual attention tests	Migraine group	Migraine prophylaxis group
Trail making test A	23,0 ± 12,6	17,1 ± 8 ($p = 0,061$)
Trail making test B	66,6 ± 36,6	43 ± 19,6 ($p = 0,004$)
Letter cancellation test	148,4 ± 55,1	121,5 ± 39,7 ($p = 0,057$)
Cancellation omission errors	3,3 ± 3,7	2,5 ± 2,9 ($p = 0,412$)
Reaction time task 1	0,5 ± 0,1	0,5 ± 0,05 ($p = 0,603$)
Reaction time task 2	0,6 ± 0,1	0,6 ± 0,1 ($p = 0,495$)
Reaction time task 3	0,5 ± 0,1	0,5 ± 0,09 ($p = 0,511$)
Omission errors task 1	2,2 ± 2,8	0,9 ± 0,7 ($p = 0,019$)
Omission errors task 2	2,8 ± 2,7	2,3 ± 1,8 ($p = 0,446$)
Omission errors task 3	0,2 ± 0,4	0,05 ± 0,2 ($p = 0,083$)
Action errors task 1	2,4 ± 1,7	2,0 ± 1,8 ($p = 0,228$)
Action errors task 2	5,5 ± 3,5	3,6 ± 2,9 ($p = 0,051$)
Action errors task 3	5,5 ± 3,5	0,4 ± 0,8 ($p = 0,057$)

Table 3 - Results of visual attention assessment in Migraine prophylaxis and Control groups

Visual attention tests	Migraine prophylaxis group	Control group
Trail making test A	17,1 ± 8	17,5 ± 4,5 ($p = 0,853$)
Trail making test B	43 ± 19,6	41,7 ± 13,8 ($p = 0,775$)
Letter cancellation test	121,5 ± 39,7	129,4 ± 32,5 ($p = 0,431$)
Cancellation omission errors	2,5 ± 2,9	2,9 ± 3,3 ($p = 0,654$)
Reaction time task 1	0,5 ± 0,05	0,6 ± 0,1 ($p = 0,038$)
Reaction time task 2	0,6 ± 0,1	0,6 ± 0,1 ($p = 0,654$)
Reaction time task 3	0,6 ± 0,1	0,5 ± 0,2 ($p = 0,594$)
Omission errors task 1	0,9 ± 0,7	1,0 ± 1,3 ($p = 0,638$)
Omission errors task 2	2,3 ± 2,0	0,9 ± 0,7 ($p = 0,428$)
Omission errors task 3	0,05 ± 0,2	0,1 ± 0,3 ($p = 0,264$)
Action errors task 1	2,0 ± 1,8	1,6 ± 1,3 ($p = 0,327$)
Action errors task 2	3,6 ± 2,9	3,4 ± 2,7 ($p = 0,729$)
Action errors task 3	0,4 ± 0,8	0,6 ± 1,0 ($p = 0,353$)

untreated migraine performed significantly worse in TMT part B ($p = 0.004$) and had a greater number of omission errors in task 1 ($p = 0.019$) of the Visual Attention Test when compared to the migraine prophylaxis group (Table 2). The migraine prophylaxis and control group showed similar results. The only variable that was significantly different between these two groups was the reaction time in task 1 of the Visual Attention Test ($p = 0.038$) (Table 3).

DISCUSSION

Children with untreated migraine performed significantly worse in all tests applied in comparison to control children or children undergoing migraine prophylaxis. Nonetheless, the performance in attention tasks was within the normal range in all groups. Compared to the other groups, the untreated migraine group presented deficits in selective and alternate attention.

In this study, we were unable to evaluate differences between prophylactic treatments due to small number of children taking each type of medication. However, clinical observation revealed no performance differences between children taking different prophylactic drugs. Importantly, all the children who underwent migraine prophylaxis experienced an improvement in their symptoms, regardless of the drug being administered.

Attention is the capacity to respond to significant stimuli, irrespective of other stimuli. This is an important

cognitive function, highly dependent on a set of anatomical structures such as the brain stem, the cerebral cortex, and the limbic system, as well as on a combination of neurotransmitters, chiefly noradrenaline and dopamine.⁽⁵⁾

Disturbances of these neurotransmitters can cause attention deficits. In addition, they play a role in the pathophysiology of migraine, including pain and other symptoms in the crisis and intercrisis periods.⁽⁶⁻⁸⁾

With an effective prophylactic treatment, it is possible that the equilibrium of neurotransmitters is re-established, consequently restoring attention. This hypothesis being proposed, could attention deficit be considered a migraine symptom in some patients? Further large-scale studies are needed to address this question. It is necessary to investigate cognitive dysfunction in children with migraine, and to administer effective prophylactic treatment when indicated.

REFERENCES

1. Arruda MA, Guidetti V, Galli F, et al. Primary headaches in childhood - a population-based study. *Cephalalgia*. 2010; 30(9):1056-64.
2. Riva D, Usilla A, Aggio F, et al. Attention in children and adolescents with headache. *Headache*. 2012;52(3): 374-84.
3. Villa TR, Correa Moutran AR, Sobirai Diaz LA, et al. Visual attention in children with migraine: a controlled comparative study. *Cephalalgia*. 2009; 29(6): 631-4
4. Headache Classification Committee of the International Headache Society. The International Classification of Headache Disorders: 2nd edition. *Cephalalgia*. 2004; 24 Suppl 1: 9-160.
5. Posner MI, and Petersen ES. The attention system of the human brain. *Annual Reviews Neurosci*. 1990;13: 25-42.
6. Mulder EJ, Linssen WH, Passchier J, et al. Interictal and postictal cognitive changes in migraine. *Cephalalgia*. 1999;19:557-65.
7. Peroutka SJ. Migraine: a chronic sympathetic nervous system disorder. *Headache* 2004;44: 53-64.
8. Akerman S and Goadsby PJ. Dopamine and migraine: biology and clinical implications. *Cephalalgia*. 2007; 27:1308-14.

xxx-xxx

Headache complaints increase the risk for temporomandibular disorder among Brazilian adolescents: A population-based study

Ana L. Franco, DDS. MSc¹; Giovana Fernandes, DDS. MSc¹; Daniela Gonçalves, AG. DDS. MSc. PhD²; Cinara Camparis, M. DDS. MSc. PhD²; Richard Ohrbach, DDS. PhD.³

¹Post Graduate student; ²Professor - Discipline of Temporomandibular Disorders and Orofacial Pain, Department of Dental Materials and Prosthodontics, Faculdade de Odontologia de Araraquara, Unesp - Univ Estadual Paulista. ³Associate Professor - Department of Oral Diagnostic Sciences, University at Buffalo, NY

Franco AL, Fernandes G, Gonçalves D, Camparis C, Ohrbach R. Headache complaints increase the risk for temporomandibular disorder among brazilian adolescents: A population-based study. *Headache Medicine*. 2012;3(4):217-20

INTRODUCTION

Headaches (HA) are one of the most frequent symptoms observed in children and adolescents diagnosed with temporomandibular disorders (TMD).⁽¹⁾ A Brazilian research with adolescents from a tertiary care center found a significant increase in signs and symptoms of TMD in those with HA,⁽²⁾ similarly to what was recently observed in adults.⁽³⁾

Although the association between HA and TMD has been studied in adolescents, results are not yet conclusive,

in part because of methodological design. Indeed, there is a lack of studies in population-based samples, and in most cases, TMD pain characteristics are not explored deeply.

AIM

The aim of the present study was to verify if headache complaints (HAc) are associated to TMD diagnosis and pain characteristics, by using standardized methods of sampling and data collection in a population-based sample of adolescents.

MATERIALS AND METHODS

The sample consisted of public school students, 12 to 14 years age, from Araraquara - SP, Brazil. Overall, 24 public schools were visited and 3,117 adolescents were invited to participate of the present study.

This study received full approval of the Research Ethic Committee of Faculdade de Odontologia de Araraquara, UNESP – Universidade Estadual Paulista (process # 70/10).

The Research Diagnostic Criteria for Temporomandibular Disorders (RDC/TMD)⁽⁴⁾ Axis I (intra-examiner kappa values 0.529-0.884) and questions #3 (Have you had pain in the face, jaw, temple, in front of the ear or in your ear in the past month?), #4 (How many time did your facial pain begin for the first time?), #14 (Have you ever had your jaw lock or catch so that it won't open all the way) and #18 (During the last six months have you had a problem with headaches or migraines? - kappa = 0.688) of Axis II questionnaire were used to collect data.

RESULTS

The sample consisted of 1,307 individuals, 56.8% (n=742) girls. Among them, 80.7% (n=599) already presented menarche, mean age was 12.72 years. Overall, 397 (30.4%) adolescents were diagnosed with TMD and 595 (45.5%) presented HA.

Comparing to boys, girls showed higher risks for presenting both, TMD and HA (Relative Risk (RR) = 1.39; 95% Confidence Interval (CI) = 1.15-1.67), significantly those with menarche (1.38; 1.16-1.66) (Table 1).

Individuals reporting HA presented higher risks for TMD (1.88; 1.62-2.17). The risk was particularly significant for painful TMD diagnosis (1.51; 1.40-1.62) (Table 2).

Regarding TMD painful subtypes, risks were higher for combined (muscle and joint) painful TMD (1.24; 1.18-1.31), followed for muscle TMD (1.23; 1.16-1.30) and joint TMD (1.04; 1.01-1.07) (Table 3).

Considering chronicity, not only HA slightly increased the risk for acute TMD pain (1.09; 1.05-1.14), but also

Table 1. Risk for TMD and HA stratified per gender and menarche

TMD/ HA groups	Gender / menarche							
	Boys n (%)	Girls Overall n (%)	RR (95% CI)	Girls (-) menarche n (%)	RR (95% CI)	Girls (-) menarche n (%)	RR (95% CI)	Total n (%)
-TMD	282	296	(ref.)	55	(ref.)	241	(ref.)	578
-HA	(49.9)	(50.1)		(38.5)		(40.2)		(40.2)
+TMD	62	72	1.054	15	1.039	57	1.035	134
-HA	(11.0)	(89.0)	(0.8627-1.289)	(10.5)	(0.9221-1.171)	(9.5)	(0.8561-1.251)	(10.3)
			p=0.6320		p=0.5027		p=0.7603	
-TMD	129	203	1.256	47	1.142	156	1.191	332
+HA	(22.8)	(77.2)	(1.071-1.472)	(32.9)	(1.032-1.263)	(26.0)	(1.025-1.384)	(25.4)
			*p=0.0045		*p=0.0072		*p=0.0224	
+TMD	92	171	1.395	26	1.0793	145	1.389	263
+HA	(16.3)	(83.7)	(1.159-1.678)	(18.2)	(0.9645-1.194)	(24.2)	(1.162-1.660)	(20.1)
			*p=0.0002		p=0.1647		*p=0.0001	
Total	565	742		143		599		1307
	(100.0)	(100.0)		(100.0)		(100.0)		(100.0)

ref.= reference values. *chi-square test

Table 2. Risk for painful TMD according to HA

HA	Painful TMD							
	No TMD n (%)	TMD Overall n (%)	RR (95% CI)	Non painful TMD n (%)	RR (95% CI)	Painful TMD n (%)	RR (95% CI)	Total n (%)
no	578	134	(ref.)	48	(ref.)	86	(ref.)	712
	(63.5)	(33.8)		(71.6)		(26.1)		(54.5)
yes	332	263	1.882	19	0.9762	244	1.510	595
	(36.5)	(66.2)	(1.626-2.178)	(28.4)	(0.9438-1.010)	(73.9)	(1.400-1.629)	(45.5)
			*p<0.0001		p=0.1901		*p<0.0001	
Total	910	397		67		330		1307
	(100.0)	(100.0)		(100.0)		(100.0)		(100.0)

ref.= reference values. *chi-square test

Table 3. Risk for painful TMD subtypes according to HAc

HAc	Painful TMD subtypes									
	No TMD +non painful TMD n (%)	Painful TMD overall n (%)	RR (95% CI)	Painful TMD joint n (%)	RR (95% CI)	Painful TMD muscle n (%)	RR (95% CI)	Painful TMD muscle + joint n (%)	RR (95% CI)	Total n (%)
no	626 (64.1)	86 (26.1)	(ref.)	11 (33.3)	(ref.)	48 (29.3)	(ref.)	27 (20.3)	(ref.)	712 (54.5)
yes	351 (35.9)	244 (73.1)	1.490 (1.386-1.602) *p<0.0001	22 (66.4)	1.044 (1.016-1.073) *p=0.0007	116 (70.7)	1.236 (1.168-1.307) *p<0.0001	106 (79.7)	1.248 (1.184-1.316) *p<0.0001	595 (45.5)
Total	977 (100.0)	330 (100.0)		33 (100.0)		164 (100.0)		133 (100.0)		1307 (100.0)

ref.= reference values. *chi-square test

Table 4. Risk for chronic painful TMD (> 3 months) according to HAc

HAc	Chronic painful TMD							
	No TMD +non painful TMD n (%)	Painful TMD overall n (%)	RR (95% CI)	Acute TMD n (%)	RR (95% CI)	Chronic TMD n (%)	RR (95% CI)	Total n (%)
no	626 (64.1)	86 (26.1)	(ref.)	30 (36.1)	(ref.)	56 (22.7)	(ref.)	712 (54.5)
yes	351 (35.9)	244 (73.9)	1.490 (1.386-1.602) *p<0.0001	53 (63.9)	1.098 (1.1054-1.145) *p<0.0001	191 (77.3)	1.417 (1.327-1.514) *p<0.0001	595 (45.5)
Total	977 (100.0)	330 (100.0)		83 (100.0)		247 (100.0)		1307 (100.0)

ref.= reference values. *chi-square test

increased the risk in higher magnitude for chronic TMD pain (1.41; 1.32-1.51) (Table 4).

DISCUSSION

The first finding of the present study refers to the high prevalence rates of HAc and TMD. According to literature, headache prevalence are up to 51% in children/adolescents,⁽⁵⁾ although mostly rates are of 2% to 5%.⁽⁶⁾ Brazilian data about TMD and HAc in adolescents agree with international rates for headaches prevalence but not for TMD, which was surprisingly very high (about 30%). However, a recent study with adolescents from Mexico demonstrated similar prevalence of TMD, with 33.2%.⁽⁷⁾ The reasons which may underlie this higher prevalence should be further explored.

The second finding of this study refers to gender differences. After stratifying adolescents by gender, females demonstrated significant risks for the presence of HAc but not for TMD, as similar previously observed in adults.⁽³⁾ However, in the presence of both conditions, higher risks were observed for girls with menarche. Based on this find, we suggest that the hormonal related pain changes should

be explored in the future. It would be important to verify how these changes affect the relationship between headache and TMD, since most of researches exploring gender differences in pain never consider these conditions together.

Although a strong association between headaches and TMD has been demonstrated, this relationship is still poorly explored in adolescents. Considering TMD and HA pain characteristics, it becomes also evident that the relationship between them is complex, from both pathophysiological and clinical perspectives. Basically, there are two hypotheses to justify the association. Clinically, TMD pain can characterize a "secondary headache", since the temporalis is a masticatory muscle located in the head. Considering pathophysiology, the comorbidity of these two chronic pain conditions seems to be related to central sensitization,⁽⁸⁾ especially in trigeminal subnucleus caudalis.

When interpreting the results, some points deserve attention. First, HAc are based on adolescents responses to one question, and consequently, no headache diagnosis could be attributed. Second, a cross sectional study allows the detection of association, but no causal

relationship can be established. Strengths include the standardized methodology for epidemiology and for TMD classification.

It could be concluded that HAc increased the risk for TMD in adolescents, especially in girls with menarche. The risk was particular higher for painful and chronic TMD.

REFERENCES

1. LeResche L, Mancl LA, Drangsholt MT et al. Predictors of onset of facial pain and temporomandibular disorders in early adolescence. *Pain*. 2007;129(3):269-78.
2. Bertoli FMP, Antoniuk SA, Bruck I et al. Evaluation of the signs and symptoms of temporomandibular disorders in children with headaches. *Arq. Neuro-Psiquiatr*. 2007;65(2A):251-5.
3. Franco AL, Gonçalves DA, Castanharo SM, et al. Migraine is the most prevalent primary headache in individuals with temporomandibular disorders. *J Orofac Pain*. 2010;24 (3):287-92.
4. Dworkin SF, LeResche L. 1992. Research diagnostic criteria for temporomandibular disorders: review, criteria, examinations and specifications, critique. *J Craniomand Disorders*. 1992; 6(4): 301-55.
5. Stovner LJ, Hagen K, Jensen R et al. The global burden of headache: a documentation of headache prevalence and disability worldwide. *Cephalalgia*. 2007;27(3):193-210.
6. Nilsson IM, List T, Drangsholt M. Incidence and temporal patterns of temporomandibular disorder pain among Swedish adolescents. *J Orofac Pain*. 2007;21(2):127-32.
7. Moyaho-Bernal A, Lara-Muñoz M C, Espinosa-De Santillana I et al. Prevalence of signs and symptoms of temporomandibular disorders in children in the state of Puebla, Mexico, evaluated with the Research Diagnostic Criteria for Temporomandibular Disorders (RDC/TMD). *Acta Odontol Latinoam*. 2010;23 (3): 228-33.
8. Woolf CJ. Central sensitization: implications for the diagnosis and treatment of pain. *Pain*. 2011;152(3 Suppl): S2-S15.

xxx-xxx

Sleep bruxism, painful temporomandibular disorders, and self reported headache in a sample population of adolescents

Giovana Fernandes, DDS, MSc¹; Ana L Franco, DDS, MSc²; Fernanda Bonafé, SS DDS³; Daniela Gonçalves, AG DDS, PhD⁴; Cinara Camparis, M DDS, PhD⁵

^{1,2,3}Graduated Student, ⁴Assistant Professor, ⁵Associated Professor, Araraquara Dental School, UNESP – Universidade Estadual Paulista, Department of Dental Materials and Prosthodontics, Araraquara, SP, Brazil

Fernandes G, Franco AL, Bonafé F, Gonçalves D, Camparis C. Sleep bruxism, painful temporomandibular disorders, and self reported headache in a sample population of adolescents. *Headache Medicine*. 2012;3(4):220-2

INTRODUCTION

Headache (HA) is the most common manifestation of pain in adolescence. Its prevalence rate is 51% in adolescents and it is being perceived as a significant health problem by pediatricians and parents.⁽¹⁾ Moreover, HA is a frequent cause of disability, affecting the adolescence life.⁽²⁾ Investigations of risk factors for HA are essential to prevention and treat this neurological disorder to minimize its impact on quality of life.

Among the risk factors for HA, temporomandibular disorder (TMD) and sleep bruxism (SB) have been considered. HA are often observed in adolescents

diagnosed with TMD⁽³⁾ and SB adolescents frequently reported HA.⁽⁶⁾

However, there is a lack of population-based studies and a multiple association among SB, HA and TMD are not explored. Based on these statements, the aim of the present study is to investigate a possible association among these three entities.

MATERIAL AND METHOD

The sample consisted of public school students, 11 to 16 years aged, from Araraquara – SP, Brazil. Overall, 24 public schools were visited and 3,117 adolescents

were invited to participate. This study received full approval of the Research Ethic Committee of Faculdade de Odontologia de Araraquara, UNESP – Universidade Estadual Paulista (process # 70/10).

For TMD pain characterization and HA assessment, data were obtained from Research Diagnostic Criteria for Temporomandibular Disorders (RDC/TMD) Axis I (intra-examiner kappa values range from 0.529 to 0.884), in addition to questions #3 (Have you had pain in the face, jaw, temple, in front of the ear or in your ear in the past month?), #4 (How many time did your facial pain begin for the first time?), #14 (Have you ever had your jaw lock or catch so that it won't open all the way) and #18 (During the last six months have you had a problem with headaches or migraines?) (kappa= 0.688) of Axis II history questionnaire.⁽⁵⁾ SB was diagnosed according to validated⁽⁶⁾ clinical criteria proposed by the American Academy of Sleep Medicine.⁽⁷⁾ Data were analyzed by chi-square and Odds Ratio (OR) test with a 95% confidence interval (CI) and the significance level adopted was 0.05.

RESULT

The sample consisted of 1,122 adolescents (54.7% girls), with average age of 12.7 years. It was found association among SB, painful TMD and headache self-report ($p < 0.0001$). The SB increased the risk for painful TMD (OR=2.5; 95% CI=1.91-3.39) (Table 1).

Table 1 - Association between sleep bruxism and painful temporomandibular disorders (TMD) diagnosis

		Sleep Bruxism			OR 95% CI
		Absence	Presence	Total	
		n (%)	n (%)	n (%)	
Painful TMD diagnosis	Absence	653 (78.2)	182 (21.8)	835 (100.0)	Reference
	Presence	168 (58.5)	119 (41.5)	287 (100.0)	2.5 (1.91-3.39) $p < 0.0001$
Total		821 (73.2)	301 (26.8)	1122 (100.0)	

Similarly, painful TMD and SB increased the risk for headache self-report. The magnitude of association was higher for painful TMD (OR=5.1; 95% CI=3.76-6.83), followed by SB (OR=1.7; 95% CI=1.30-2.21) (Tables 2 and 3).

When the sample was stratified by the presence of SB and painful TMD, the presence of SB only did not

Table 2 - Association between painful temporomandibular disorders (TMD) diagnosis and headache self-report

		Painful TMD			OR 95% CI
		Absence	Presence	Total	
		n (%)	n (%)	n (%)	
Headache Self Reported	Absence	536 (87.7)	75 (12.3)	611 (100.0)	Reference
	Presence	299 (58.5)	212 (41.5)	511 (100.0)	5.1 (3.76-6.83) $p < 0.0001$
Total		835 (74.4)	287 (25.6)	1122 (100.0)	

Table 3 - Association between sleep bruxism and headache self-report

		Sleep Bruxism			OR 95% CI
		Absence	Presence	Total	
		n (%)	n (%)	n (%)	
Headache Self Reported	Absence	476 (77.9)	135 (22.1)	611 (100.0)	Reference
	Presence	345 (67.5)	166 (32.5)	511 (100.0)	1.7 (1.30-2.21) $p = 0.0001$
Total		821 (73.2)	301 (26.8)	1122 (100.0)	

Table 4 - Association among headache self-report, painful temporomandibular disorders (TMD) and sleep bruxism (SB).

		Headache Self-Report			OR 95% CI
		Absence	Presence	Total	
		n (%)	n (%)	n (%)	
- TMD - SB		425 (64.9)	230 (35.1)	657 (100.0)	Reference
- TMD + SB		112 (61.9)	69 (38.1)	181 (100.0)	1.1 (0.81-1.60) $p = 0.5096$
+ TMD - SB		51 (30.7)	115 (69.3)	166 (100.0)	4.2 (2.89-6.01) $p < 0.0001$
+ TMD + SB		23 (19.2)	97 (80.8)	120 (100.0)	7.8 (4.81-12.62) $p < 0.0001$
Total		611 (54.5)	511 (45.5)	1122 (100.0)	

increase the risk for headache self-report. The association between TMD and SB had significantly increased the risk for headache self-report (OR=7.8; 95% CI=4.81-12.62), followed by painful TMD only (OR=4.2; 95% CI=2.89-6.01) (Table 4).

DISCUSSION

To the best of our knowledge, studies investigating the multiple associations among painful TMD, SB, and HA in a sample population of adolescents are missing.

Since all those conditions are highly prevalent and present great impact on individuals' lives, our findings contribute to the current knowledge. Our study found association among these three entities.

The present study showed that SB patients presented a greater risk of painful TMD and it is suggested that when painful TMD remains over the course of time, there may be several mechanisms involved. The main mechanisms are peripheral and central sensitization. At the periphery, the sensitivity of nociceptors can be altered by various substances released after tissue injury or inflammation (post-exercise muscle soreness), and can modify the excitatory potential of pain receptors, facilitating neuronal transmission, featuring a peripheral sensitization. If the peripheral sensitization is continuous and it comes from deep structures, a central process is established. This source of ongoing pain could act in the perpetuation of TMD.⁽⁶⁾ Therefore, SB could be considered a risk factor for TMD.

An important result found was the increased odds for HA self-report notably in patients with painful TMD and SB. It can be suggested that since TMD has been deeply associated with HA3, SB could be a risk factor for TMD8 and this, in turn, a risk factor for headache self-report.

However, attention should be taken when interpreting the results because some limitations might be identified. The present study is a cross-sectional model and thus only provides a possible association and not a cause-and-effect relationship. Moreover, the HA was not diagnosed, but was based on adolescent's response. Future studies with an accurate diagnose using the international classification of headache society are highly recommended.

In conclusion, the present study shows that SB - painful TMD greatly increases the risk for adolescent's headache self-report. For this reason, it was strongly recommend interaction between neurologists and dentists when evaluating and managing adolescents suffering from facial pain and HA.

REFERENCES

1. Stovner LJ, Hagen K, Jensen R, Katsarava Z, Lipton R, Scher A, et al. The global burden of headache: a documentation of headache prevalence and disability worldwide. *Cephalalgia*. 2007; 27: 193-210.
2. Mild-Busch A, Boneberger A, Heinrich S, Thomas S, Kuhnlein A, Radon K, et al. Higher prevalence of psychopathological symptoms in adolescents with headache. A population-based cross-sectional study. *Headache*. 2010; 50:738-48.
3. LeResche L, Mancl LA, Drangsholt MT, Huang G, Von Korff M. Predictors of onset of facial pain and temporomandibular disorders in early adolescence. *Pain*. 2007;12: 269-78.
4. Arruda MA, Guidetti V, Galli F, Albuquerque RCAP, Bigal ME. Childhood periodic syndromes: a population-based study. *Pediatr Neurol*. 2010;43:420-24.
5. Dworkin SF, LeResche L. Research Diagnostic criteria for temporomandibular disorders: review, criteria, examinations and specifications, critique. *J Craniomand Disord*. 1992; 6:301-55.
6. Lavigne GJ, Rompré PH, Montplaisir JY. Sleep bruxism: validity of clinical research diagnostic criteria in a controlled polysomnographic study. *J Dent Res*. 1996; 75: 546-52.
7. American Academy of Sleep Medicine. Sleep Related Movement Disorders. In: Sateia MJ, ed. *International classification of sleep disorders: diagnostic and coding manual*. 2nd ed. Westchester, Illinois: American Academy of Sleep Medicine. 2005:189-91.
8. Lund JP, Lavigne GJ, Dubner R, Sessle BJ. *Orofacial Pain: From basic science to clinical management*. São Paulo: Quintessence; 2002.

Fiber-type composition, fiber diameter and capillary density of the human jaw muscles

Thatiana B. Guimarães¹, Mariana B.F. Cabrini¹, A. Wakamatsu², Antônio S. Guimarães¹, Suely K.N. Marie³

¹Cirurgião dentista. Ambulatório de Disfunção Temporomandibular e Dor Orofacial/Unifesp,

²Farmacêutica e Bioquímica/USP, ³Neurologista/USP

Guimarães TB¹, Cabrini MBF¹, Wakamatsu A², Guimarães AS¹, Marie SKN. Fiber-type composition, fiber diameter and capillary density of the human jaw muscles. *Headache Medicine*. 2012;3(4):222-5

INTRODUCTION AND OBJECTIVES

Successful performance of daily oral activities, such as biting, swallowing, chewing, and talking require a synchronized function of jaw muscles. Precise position control of the mandible combined with a change of jaw muscle strength is feasible due to the complex architecture of the involved muscles. The speed of muscle contraction depends on the composition of the myosin heavy chain (MyHC) isoform composition.

Muscle fibers have been classified according to the differences in contraction speed, and propensity to fatigability based on immunohistochemical findings. Contraction velocity increases progressively from type I, type IIA, type IIX to type IIB. The fiber-type composition differs within different muscle groups (jaw-closers and jaw-openers), different regions of the same muscle. It is likely that specific function is reflected in specific fiber-type composition.

Jaw-muscles notably present more hybrid fibers, containing more than one MyHC isoform, than limb or trunk muscles. These hybrid fibers have contractile properties that differ from the pure fiber, and present intermediate characteristics from each of the MyHC isoforms they express. Thus, hybrid fiber expressing both MyHC-I and IIA, for instance, will be faster than pure MyHC-I fiber but slower than pure MyHC-IIA fiber.

During muscle maturation, developmental MyHC isoforms (embryonic and neonatal) are replaced by adult slow and fast MyHC isoforms in normal adult limb and trunk muscle fibers. However, developmental MyHC isoforms persist in some adult cranial muscles, including the masseter and they may even increase in relative amount with aging.

There are several differences between jaw muscles and limb and trunk muscles. For example, the jaw muscles contain many hybrid fibers, in contrast to limb and trunk muscles. Many of these fibers co-express MyHC-neonatal. Also, there is a difference in the fiber diameter between the two fiber types. Type II fibers are larger than type I fibers in limb and trunk muscles, while in jaw muscles the opposite is observed. Another difference is the jaw muscle fibers are 50% smaller than limb and trunk muscle fibers.

The aims of the present study were to determine: 1) the fiber-type and fiber cross sectional area distribution in masseter and temporal muscles through the aging process, in both genders, 2) the proportion of hybrid and neonatal fibers, and their capillary density along the nine decades of life.

METHODS

We studied the differences of the fiber types in masseter and temporalis muscles along the first to ninth decades in both genders. Seventy-four (74) samples were obtained from the Pathology Department of School of Medicine of University of São Paulo, according to the rules of the necropsy service, within an 8-18 hours post mortem interval, of both genders, and from subjects in the first to ninth decade of life. It included at least two samples per decade per gender. Fragments of 2x2x1 cm were collected from deep and posterior portions of masseter by extraoral access, and from medium and superficial temporalis by superior access.

For statistical analysis, the samples were grouped into three subgroups: young (0 to 25 years of age), adult (26 to 59 years of age) and old (60 and above years of age). Comparisons between two groups was used the t student test or the Mann-Whitney, and for three groups used the ANOVA or the Kruskal-Wallis test. The significance level was set at $p < 0.05$.

Immunohistochemistry

The muscle specimens were mounted for transverse sectioning and snap frozen in liquid nitrogen. Serial $6\mu\text{m}$ thick cross-sections were prepared in a cryostat microtome (MICROM HM 505E) at -25°C , and were kept stored in

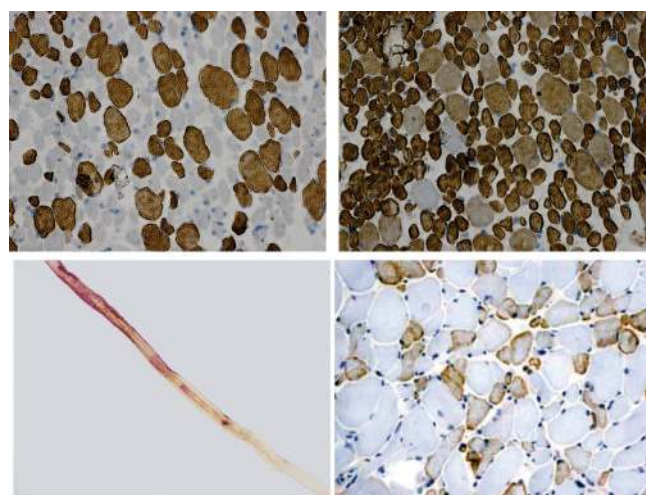


Figure 1 – Immunohistochemical preparations on sequential sections of masseter muscle of 3rd decade male with the antibodies against MyHC slow (A) and fast (B), showing the double staining. C: single muscle fiber manually teased from the masseter muscle of 4th decade male prepared with antibody against MyHC slow demonstrating the presence of a portion of the fiber stained and other without reaction, proving the presence of hybrid fiber. D: temporalis muscle from 2nd decade male prepared with antibody against MyHC neonatal showing the presence of neonatal fibers stained (in brown)

-80°C until used for histological, and immunohistochemical stainings.

Fiber-type classification was based on the staining pattern for immunohistochemical myosin heavy chain slow antibody (clone WB-MHCs, Novocastra, dilution 1:80), and myosin heavy chain fast antibody (clone WB-MHCf Novocastra, dilution 1:40). The presence of neonatal fiber was determined by myosin heavy chain neonatal antibody (clone WB-MHCn, Novocastra, dilution 1:40), and the capillary density with ulex europaeus agglutinin I (clone B-1065 Vector, dilution 1:800) staining.

The cross-sections were photographed in 3 to 4 areas using the Nikon-Eclipse E800. Classification of fiber type was performed in at least 500 muscle fibers from each muscle sample at 200 times magnification.

The histograms were obtained from a computer program (CELL) developed specifically for cellular morphometric studies for the myopathy laboratory of the Department of Neurology at the University of São Paulo.

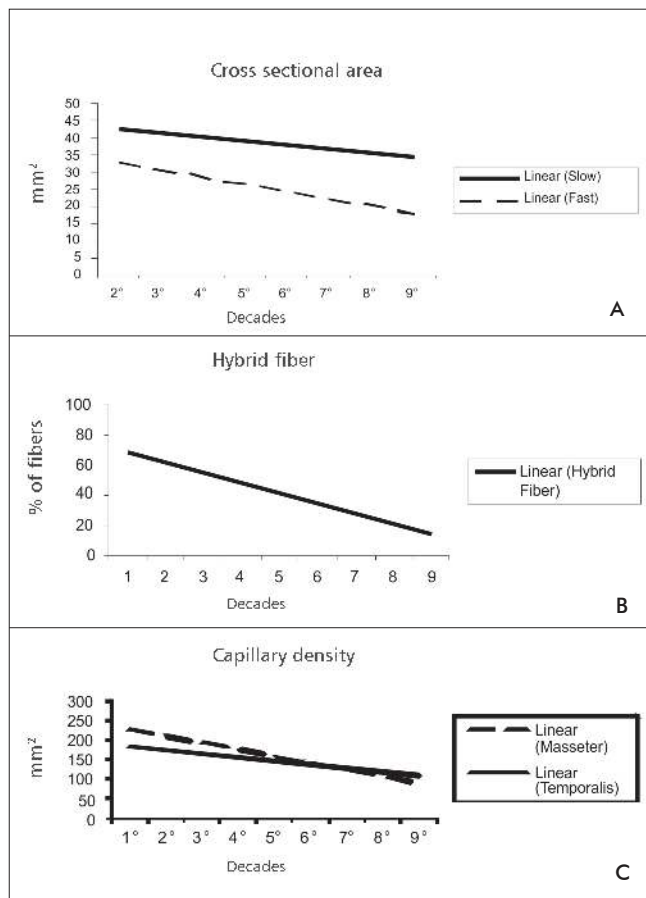


Figure 2 – Graphics of cross section area (A), hybrid fiber (B), capillary density (C) showing the linear and tendency of the alterations along the nine decades of age

Isolation of fixed single muscle fibers

The isolation of fixed single muscle was prepared from muscle biopsies obtained from one specimen from a 39-year-old. The biopsy specimen was removed and pinned to sylgard-coated dishes for fixation with 2% paraphormaldehyde, followed by PBS rinses and fixation in cold methanol. The permeabilized fibers were then incubated with primary antibody overnight at 4°C, washed in PBS, incubated with second antibody for 2h at room temperature, washed and mounted in Vectashield (Vector Laboratories, Burlingame, CA) on glass slides for analysis by confocal microscopy.

RESULTS

Slow and fast muscle fiber distribution was similar in both muscles in both genders. Hybrid fiber was observed in all decades, and its frequency decreased significantly ($p < 0.001$) with aging in masseter.

Neonatal myosin expression was observed in all decades; its expression was more frequent in masseter ($p = 0.01$), and males in temporalis ($p = 0.025$). Decrease of the cross-sectional area of fast and slow fibers and decrease in capillary density were detected with aging.

CONCLUSIONS

The jaw muscles proved to be highly unusual compared to limb and trunk muscles. Masseter and temporalis muscles contain many hybrid fibers, which numbers decrease with aging, and numerous neonatal fibers in the majority of samples over nine decades of age.

We also observed a decreased in the capillary density and of the cross sectional area; together, all findings can be related to the decrease in bite force with aging.

These muscles are essential components in the stomatognathic system. Their complex architecture allows them to execute several motor tasks. One of the structural peculiarities is the presence of hybrid and neonatal fibers in all decades.

REFERENCES

1. Bottinelli R, Canepari M, Pellegrino MA, Reggiani C. Force-velocity properties of human skeletal muscle fibers: myosin heavy chain isoform and temperature dependence. *J Physiol.* 1996; 495: 573-86.
2. Hoh JF 'Superfast' or masticatory myosin and the evolution of jaw closing muscles of vertebrates. *J Exp Biol.* 2002;205:2203-10.

3. Korfage JA, Koolstra JH, Langenbach GE, van Eijden TM. Fiber-type composition of the human jaw muscles--(part 1) origin and functional significance of fiber-type diversity. *J Dent Res.* 2005; 84(9):774-83.
4. Korfage JAM, Koolstra JH, Langenbach GEJ, Van Eijden TMGJ. Fiber-type composition of the human jaw muscles-(Part 2) Role of hybrid fibers and factors responsible for inter-individual variation. *J Dent Res.* 2005;84:784-93.
5. Osterlund C, Liu JX, Thornell LE, Eriksson PO. Muscle spindle composition and distribution in human young masseter and biceps brachii muscles reveal early growth and maturation. *Anat Rec (Hoboken).* 2011; 294(4):683-93.
6. Van Eijden TM, Turkawski SJ. Morphology and physiology of masticatory muscle motor units. *Crit Rev Oral Biol Med.* 2001; 12:76-91.

xxx-xxx

Prevalência de disfunção temporomandibular em pacientes com hemofilia

Thatiana B. Guimarães¹, Mariana B. F. Cabrini¹, Sonia M. B. Guimarães¹, Antônio S. Guimarães¹,
Camila Q. Leite¹, Sandra V. Antunes², Luis G. Alonso³

¹Cirurgião dentista- Ambulatório de Disfunção Temporomandibular e Dor Orofacial/Unifesp,
²Hematologista - Ambulatório de Hemofilia/Unifesp, ³Médico- Professor Adjunto da Disciplina de Anatomia
Descritiva e Topográfica do Departamento de Morfologia e Genética/Unifesp

Guimarães TB¹, Cabrini MBF¹, Guimarães SMB¹, Guimarães AS¹, Leite CQ¹, Antunes SV², Alonso LG³.
Prevalência de disfunção temporomandibular em pacientes com hemofilia. 2012;3(4):225-6

INTRODUÇÃO E OBJETIVOS

Coagulopatias hereditárias são doenças hemorrágicas resultantes da deficiência quantitativa e/ou qualitativa de uma ou mais proteínas plasmáticas (fatores) da coagulação. Entre as coagulopatias hereditárias, as mais comuns são a hemofilia e a doença de Von Willebrand. A hemofilia é um distúrbio hereditário da coagulação resultante de herança genética ligada ao cromossomo X recessiva e, como tal, é transmitida quase exclusivamente a indivíduos do gênero masculino por meio de mãe portadora (maioria dos casos) aparentemente normal ou ainda por mutações novas. Clinicamente, caracteriza-se por sangramentos, os quais podem ocorrer em qualquer estrutura ou órgão do indivíduo acometido. Pode ser devida à deficiência do fator VIII, condição esta denominada hemofilia A ou, deficiência do fator IX conhecida como hemofilia B. Clinicamente, ambas as entidades são indistinguíveis.

A hemofilia A ocorre em cerca de 1:10.000 indivíduos do gênero masculino. As manifestações hemorrágicas podem ocorrer já no primeiro ano de vida e sua gravidade depende dos níveis plasmáticos do fator VIII.

As hemorragias podem se apresentar de diversas formas: espontâneas ou precedidas por traumas. As hemorragias podem se expressar clinicamente como hematúria, epistaxe, hematêmese, melena ou por meio de hematomas, sangramentos retroperitoneais e intra-articulares (hemartroses), que constituem um dos aspectos mais característicos das formas graves da doença.

A classificação da hemofilia A varia de acordo com o nível de atividade coagulante do fator VIII (fator VIII:C), sendo o nível de normalidade definido como 1 UI/ml de fator VIII:C (100%). Recomenda-se classificar os pacientes como: graves, aqueles que possuem fator VIII:C inferior a 1% do normal ou < 0,01 UI/ml; moderados, aqueles que possuem fator VIII:C entre 1%-5% do normal ou 0,01 - 0.05 UI/ml e; leves, aqueles que possuem fator VIII:C > 5%-<40 % do normal ou > 0,05 - <0,40 UI/ml.

As características da hemofilia B são semelhantes quanto ao quadro clínico e classificação em relação à forma A, da qual difere quanto ao fator plasmático deficiente que, neste caso, é o fator IX. A hemofilia B apresenta uma incidência 3-4 vezes menor que a hemofilia A.

À exceção do hematoma superficial, a hemorragia intra-articular é a complicação mais comum da hemofilia. As articulações mais afetadas em ordem decrescente são: joelhos, cotovelos, tornozelos, pés, quadris e ombros. A articulação temporomandibular (ATM) parece ser raramente envolvida.

Episódios de hemartrose, nas articulações das extremidades em pacientes com hemofilia, são bem documentados. Entretanto, hemartrose na ATM (e no compartimento estomatognático) em pacientes com coagulopatias parecem ser eventos raros ou, talvez, não tão bem documentados.

Uma das complicações mais prevalentes da hemofilia é a artropatia crônica, que resulta de repetidos sangramentos na articulação, podendo levar à limitação de movimento. A limitação de movimento mandibular pode ser um dos sinais dos pacientes que apresentam disfunção temporomandibular (DTM) que, por definição, é um termo coletivo que abrange um largo espectro de problemas clínicos da articulação e dos músculos da área orofacial, sendo tal disfunção caracterizada por dor, ruídos nas ATM e função mandibular irregular ou limitada. A DTM é considerada um subgrupo distinto das desordens musculoesqueléticas e reumatológicas, e representa uma causa importante de dor não dental na região orofacial.

Os sinais e sintomas da DTM são extremamente comuns. Estudos epidemiológicos sugerem que 40% a 75% da população geral possui algum sinal de DTM. A população adulta jovem, de 20 a 40 anos, é a mais atingida. A prevalência de DTM é maior entre indivíduos de 20 a 50 anos. O objetivo deste estudo foi verificar a prevalência de disfunção temporomandibular em pacientes com hemofilias A e B.

MÉTODOS

Foram avaliados 39 pacientes hemofílicos do gênero masculino (18-51 anos) com idade mediana de 26 anos e 79 controles do gênero masculino (18-51 anos) com idade mediana de 27 anos. Os indivíduos foram submetidos ao questionário da Academia Europeia das Desordens Craniomandibulares para avaliação da presença de sintomas de DTM. Aqueles que responderam afirmativamente a, pelo menos, uma

pergunta foram submetidos aos eixos I e II do RDC (critério diagnóstico para pesquisa em disfunção temporomandibular). A análise estatística foi realizada com o teste do qui-quadrado considerando-se um nível de significância $p \leq 0,05$.

RESULTADOS

Sinais ou sintomas de hemartrose na ATM não foram verificados na casuística estudada e não foram observadas diferenças significantes entre os grupos avaliados.

CONCLUSÕES

A articulação temporomandibular é muito solicitada com cargas elevadas durante a mastigação e apertamentos. No entanto, a hemartrose da ATM em pacientes com coagulopatias parece ser rara. A presença de DTM tem sido pouco avaliada em pacientes com hemofilia. Os sinais e sintomas associados à ATM não apresentaram significância estatística na comparação do grupo controle em relação ao grupo de estudo.

REFERÊNCIAS

- Alpkiliç Baskirt E, Ak G, Zulfikar B. Oral and general health-related quality of life among young patients with haemophilia. *Haemophilia*. 2009; 15(1):193-8.
- Antunes SV. Hemorragia intracraniana em hemofílicos A: Análise de 36 episódios. [Tese Mestrado]. São Paulo. Escola Paulista de Medicina, 1992.
- Dworkin SF, LeResche L. Research diagnostic criteria for temporomandibular disorders: review, criteria, examinations and specifications, critique. *J Craniomandib Disord*. 1992 Fall; 6(4):301-55.
- Greer RB, Ballard JO. Musculoskeletal bleeding in hemophilia. *Pediatr Ann*. 1982;11:521-7.
- Hitchings EJ. The oral health of individuals with haemophilia: a review of the literature. *N Z Dent J*. 2011;107(1):4-11.
- Soucie JM, Cianfrini C, Janco RL, Kulkarni R, Hambleton J, Evatt B, et al. Joint range-of-motion limitations among young males with hemophilia: prevalence and risk factors. *Blood*. 2004;103(7):2467-73.
- Nishioka GJ, Van Sickels JE, Tilson HB. Hemophilic arthropathy of the temporomandibular joint: review of the literature, a case report, and discussion. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1988; 65(2):145-150.