ISSN 2178-7468

SOCIEDADE BRASILEIRA DE CEFALÉIA
Brazilian Headache Society

January/February/March 2010

Nº. 2

I VOLUME



Headache Medicine

Editorial
Thanks God is October...
Até que enfim é outubro...
Fernando Kowacs, Marcelo M. Valença

Review
Headache attributed to hypothyroidism
Cefaleia atribuída ao hipotiroidismo
Marise de Farias Lima Carvalho, Lucio Vilar, Anderson Henrique Ferreira Carvalho
Josian Medeiros Caio Max Félix Mendonça, Barbara Guiomar Sales Gomes
Eliabe Alves Lyra, Paulo Ranieri Araújo Moraes, Anúzia Albuquerque
Marcelo Moraes Valença

Headache and Neuroimmunology: controversies
Cefaleia em Neuroimunologia: controvérsias
Renan Barros Domingues, Antônio Lúcio Teixeira

XXIV CONGRESSO BRASILEIRO DE CEFALÉIA
Programa
Resumo dos Temas Livres
Índice Remissivo

SOCIEDADE BRASILEIRA DE CEFALÉIA
Brazilian Headache Society

Headache Medicine

ISSN 2178-7468

Scientific Publication of the Brazilian Headache Society
Volume 1 Number 2 April/May/June 2010

ÍNDICE

EDITORIAL
Thanks God is October...
Até que enfim é outubro... 40
Marcelo Moraes Valença, Fernando Kowacs

REVIEW
Cefaleia atribuída ao hipotiroidismo 41
Headache attributed to hypothyroidism
Marise de Farias Lima Carvalho, Lucio Vilar, Anderson Henrique Ferreira Carvalho, Josian Medeiros
Caio Max Félix Mendonça, Barbara Guiomar Sales Gomes, Eliabe Alves Lyra, Paulo Ranieri Araújo Moraes
Anúzia Albuquerque, Marcelo Moraes Valença.

Cefaleia em Neuroimunologia: controvérsias 46
Headache and Neuroimmunology: controversies
Renan Barros Domingues, Antônio Lúcio Teixeira

XXIV CONGRESSO BRASILEIRO DE CAFALÉIA
Programa
Resumo dos Temas Livres

INFORMATION FOR AUTHORS 53

Headache Medicine

Scientific Publication of the Brazilian Headache Society

Editors-in-Chief

Fernando Kowacs
Marcelo M. 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 Antonniazzi, Ribeirão Preto, SP
Ariovaldo A. Silva Junior, Belo Horizonte, MG
Carla da Cunha Jevoux, Rio de Janeiro, RJ
Carlos A. Bordini, Batatais, SP
Celia P. Roesler, São Paulo, SP
Claudia Tavares, Belo Horizonte, MG
Cláudio M. Brito, Barra Mansa, RJ
Deusvenir de Sousa Carvalho, São Paulo, SP
Djacir D. P. Macedo, Natal, RN
Domingos Sávio de Souza Vieira, Caruaru, PE
Élcio Juliato Piovesan, Curitiba, PR
Elder M. Sarmento, Barra Mansa, RJ
Eliana Meire Melhado, Catanduva, SP
Fabíola Dach, Ribeirão Preto, SP
Fabíola Lys Medeiros, Recife, PE
Jano Alves de Sousa, Rio de Janeiro, RJ
João José F. Carvalho, Fortaleza, CE
Joaquim Costa Neto, Recife, PE
José G. Speciali, Ribeirão Preto, SP
Luis Paulo Queiróz, Florianópolis, SC
Marcelo M. 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 F. Moreira Filho, Rio de Janeiro, RJ
Pedro 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, 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. Tiragem: 2.000 exemplares. Distribuição gratuita para os membros associados, bibliotecas regionais de Medicina e faculdades de Medicina do Brasil, e sociedades congêneres. 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 M&C/SBCe. Os artigos e correspondências deverão ser encaminhados para a M&C através de submissão on-line, acesso pela página www.SBCe.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. Lidiane, da SBCe , ou os editores (fkowacs@yahoo.com, mmvalenca@yahoo.com.br ou fkowacs@yahoo.com). Publicidade: Paulo Carneiro

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

Rua Eusébio Matoso, 366 - Pinheiros-São Paulo-SP - Brasil - CEP: 05423-000 - Tel: + (16) 3662-1774
Secretária executiva: Sra. Lidiane Roberta Bento - www.SBCe.med.br -secretaria@sbcefaleia.com

Diretoria Biênio 2009/2010

Presidente
Carlos Alberto Bordini

Secretário
Marco Antônio Arruda

Tesoureiro
Marcelo C. Ciciarelli

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

Comitê de Dor Oro-Facial
José Luiz Peixoto

Comitê de Cefaléia na Infância
Sandro Espósito

Comitê de Leigos
Ana Luíza Antoniazzi, Célia Roesler, Cláudia Tavares, Marcelo C. Ciciarelli e Patrícia Peixoto

Delegado junto à IHS
Mário P. Peres

Delegado junto à ASOLAC
Elder Sarmento

Responsável pelo portal eletrônico
Mário P. Peres

Representante junto à SBED
José Geraldo Speciali

Associação Latino-americana de Cefaleia – ASOLAC
Diretoria Biênio 2008-2010

Presidente
Carlos Federico Buonanotte

Vice-Presidente
Elder Sarmento

1° Secretário
Cristina Perez Lago

2° Secretário
Marco Antônio Arruda

1° Tesoureiro
Lorenzo Gardella

2° Tesoureiro
Claudio Martinez

Thanks God is October...

The Headache Medicine second issue is arriving along with the XXIV Brazilian Headache Congress, which comprises the V Brazilian Headache Society Orofacial Pain Committee Congress and the IV Brazil-Portugal Headache Meeting. Even occurring once a year, these Brazilian Headache Society promoted events always congregate a large number of participants, coming from every Brazilian region and also from other South American countries and Portugal. Moreover, the more than seventy submitted posters, whose abstracts are published here, reflect how more and more diverse are these participants, not only in terms of geographic origin but also of scientific and professional backgrounds.

After renewing the invitation for submission of papers related to all fields of headache, from basic and clinical research to clinical practice, we wish you both a good read and a good Congress. On behalf of the Board of the Brazilian Headache Society and the Organizing and Scientific Committees, welcome to Gramado 2010!

Fernando Kowacs & Marcelo M. Valença

Até que enfim é outubro...

A segunda edição da Headache Medicine está chegando simultaneamente ao XXIV Congresso Brasileiro de Cefaleia, o qual engloba o V Congresso do Comitê de Dor Orofacial da Sociedade Brasileira de Cefaleia e o IV Encontro Brasil-Portugal de Cefaleia. Mesmo ocorrendo anualmente, estes eventos, promovidos pela Sociedade Brasileira de Cefaleia, sempre congregam um grande número de participantes, vindo de todas as regiões do país, bem como de outros países da América do Sul e de Portugal. Além disso, os mais de setenta pôsteres submetidos, cujos resumos estão aqui publicados, refletem como estes participantes estão cada vez mais diversificados, não apenas em termos da sua origem geográfica, mas também dos seus backgrounds científicos e profissionais.

Depois de renovar o convite para a submissão de artigos relacionados a todas as áreas da cefaleia, da pesquisa básica e clínica até a prática diária, nós desejamos a todos tanto uma boa leitura como um bom congresso. Em nome da Diretoria da Sociedade Brasileira de Cefaleia e das Comissões Organizadora e Científica, bem-vindos a Gramado!

Fernando Kowacs & Marcelo M. Valença

REVIEW ARTICLE

Cefaleia atribuída ao hipotiroidismo

Headache attributed to hypothyroidism

Marise de Farias Lima Carvalho, Lucio Vilar, Anderson Henrique Ferreira Carvalho, Josian Medeiros, Caio Max Félix Mendonça, Barbara Guiomar Sales Gomes, Eliabe Alves Lyra, Paulo Ranieri Araújo Moraes, Anúzia Albuquerque, Marcelo Moraes Valença

Hospital das Clínicas, Universidade Federal de Pernambuco

Lima MF, Vilar L, Carvalho AHF, Medeiros J, Mendonça CMF, Gomes BGS, Lyra EA, Moraes PRA, Albuquerque A, Valença MM
Cefaleia atribuída ao hipotiroidismo. Headache Medicine. 2010;1(2):41-45

RESUMO

Cefaleia e hipotiroidismo são condições clínicas que causam grande impacto na qualidade de vida. Sabe-se que hipotiroidismo e cefaleia são ambos mais frequentes em mulheres. Hipotiroidismo é uma doença comum, clinicamente reconhecida como uma síndrome complexa com sinais e sintomas afetando todo o organismo. Cefaleia é um dos sintomas mais comuns no hipotiroidismo, estima-se que ocorra em aproximadamente um terço dos pacientes. Na ICHD-II (2ª edição, 2004), a cefaleia atribuída ao hipotiroidismo (CAH 10.4) foi incluída no grupo das cefaleias secundárias e foi descrita como bilateral, não pulsátil e/ou contínua e deve estar presente em pacientes com claro diagnóstico de hipotiroidismo. Além disso, o tratamento do hipotiroidismo deve aliviar ao levar à completa resolução deste tipo de cefaleia. Nós revisamos a literatura relacionada à prevalência de cefaleia em hipotireoideos, suas características considerando os critérios da ICHD-II e as possíveis diferenças entre o grupo com cefaleia e o grupo sem cefaleia.

Palavras-chave: Hipotiroidismo; cefaleia; critérios diagnósticos; tratamento.

ABSTRACT

Headache and hypothyroidism are clinical conditions that cause major impact in the quality of life. It is well known that hypothyroidism and headache are both more frequent in women. Hypothyroidism is a common disease clinically recognized as a complex syndrome with signs and symptoms affecting most if not all parts of the body. Headache is one of the most common symptoms of hypothyroidism, estimated to occur in about one third of the patients. In the ICHD 2nd edition (2004), the headache attributed to hypothyroidism (HAH, 10.4) was included in the group of secondary headaches and it was described as bilateral, non pulsatile and continuous and must be present in patients with clear diagnosis of hypothyroidism. Moreover, the treatment of hypothyroidism is supposed to relieve or lead do complete resolution of this type of headache. We reviewed the literature regarding the prevalence of headache in hypothyroid patients, its characteristics considering the criteria of ICHD II, and possible differences between the group with headache and the group without headache.

Key words: Hypothyroidism; headache; diagnostic criteria; treatment.

INTRODUÇÃO

A possibilidade de disfunção tireoidiana estar associada à cefaleia já havia sido aventada em diversos estudos anteriores,[13,21,25,29] grande parte deles consideravam tal cefaleia como sintoma do hipotireoidismo e, apesar disso, somente recentemente a cefaleia do hipotireoidismo tornou-se entidade clínica com critérios estabelecidos. A relação do hipotireoidismo com cefaleias primárias também já foi tema de investigação em alguns estudos, mas até os dias atuais os mecanismos dessa relação permanecem incertos.[22]

O hipotireoidismo é uma síndrome caracterizada pela lentificação dos processos orgânicos resultante de deficiente produção ou ação dos hormônios tireoidianos.[14,15] Pode ser primário quando decorre de falência tireoidiana (correspondendo a aproximadamente 99% dos casos), secundário quando há disfunção hipofisária ou terciário na deficiência hipotalâmica.[11,28] Estudo reali-

zado no Rio de Janeiro, em 2005, demonstrou que a frequência de hipotireoidismo clínico ou subclínico em mulheres acima de 35 anos era de 10,3%.[34] Estima-se que aproximadamente 2% das mulheres e 0,2% e dos homens apresentem hipotireoidismo (clínico ou subclínico).[10] A síndrome compromete o organismo de maneira global, daí a riqueza de sintomas com a qual ela pode se expressar; suas manifestações clínicas mais marcantes são astenia, sonolência, intolerância ao frio, pele seca, hiporreflexia profunda, edema e bradicardia.[3] Dentre as manifestações neuropsiquiátricas, a mais grave é o coma mixedematoso; no entanto, as mais comuns incluem cefaleia, tonturas, zumbido, adinamia, déficits cognitivos e sintomas depressivos, ocasionando importante comprometimento da qualidade de vida dos pacientes. Estudos mostram correlação entre bem-estar psicológico e níveis adequados de hormônios tireoidianos.

Uma das grandes dificuldades em estudar o hipotiroidismo, a princípio, consistia no diagnóstico do hipotireoidismo em si, já que por muitos anos o hipotireoidismo era avaliado apenas tardiamente, quando havia sinais e sintomas clínicos como edema infraorbital, baixa frequência cardíaca de repouso e redução de temperatura ao fim da tarde.[21] Quando alterações laboratoriais específicas tornaram-se parte do critério diagnóstico, inicialmente eram baseados na dosagem da taxa metabólica, do colesterol e da proteína carreadora de iodo, métodos esses que foram abolidos com a descoberta de ensaios mais confiáveis como a dosagem do TSH.

Na década de 40, mesmo sem os ensaios ultrassensíveis para dosagem do TSH, um estudo observou que administração de "extratos tireoideanos" melhorava significativamente sintomas gastrointestinais e cefaleia, este estudo já descrevia que a cefaleia diferia da migrânea e havia história familiar de migrânea na maioria dos pacientes.[25] A observação de que pacientes com "metabolismo reduzido" apresentavam uma frequência aumentada de cefaleia foi então levantada. Em estudo posterior referiu-se que a administração dos extratos a 20 pacientes com "suposto" hipotireoidismo leve (ou seja, pouco sintomáticos e diagnosticados pela redução de suas "taxas metabólicas") promoveria melhora significativa da cefaleia e do bem-estar de forma geral na maioria deles e ainda foi sugerida avaliação do metabolismo em pacientes acometidos de cefaleias persistentes.[13]

Considerando 118 pacientes com cefaleia atribuída a "baixo metabolismo", Jones[21] levantou a possibilidade de pacientes hipotireoideos queixarem-se de cefaleia devido a um mecanismo de desequilíbrio hídrico e formação de transudato, gerando dor. Ainda concordando com estudos prévios, o trabalho apontava para os benefícios da terapia com extrato tireoidiano sobre a cefaleia referida por esses pacientes.[21]

Na década de 80, buscando no sentido inverso aos trabalhos anteriores, um estudo partiu da queixa cefaleia persistente em pacientes recrutados em serviços de neurologia, para a possibilidade de encontrar disfunção tireoidiana. Através da medida do TSH após estimulação com TRH, o estudo avaliou 21 pacientes com idade entre 18 e 62 anos e sem doença neurológica ou tireoidiana diagnosticada, em nenhum desses pacientes foi encontrada alteração na função tireoidiana usando tal metodologia. Embora o número reduzido de pacientes tenha influenciado, o estudo sugeria selecionar entre pacientes queixosos de cefaleia os que apresentassem sinais e sintomas compatíveis com hipotireoidismo, de forma que a medida de TSH não deveria ser realizada de forma indiscriminada em todo paciente acometido de cefaleia.[1]

Após a introdução de ensaios ultrassensíveis para estudo do TSH, particularmente a partir dos anos 90, o hipotireoidismo passou a ser então diagnosticado mais precocemente e, assim, melhor entendido. Diversos estudos populacionais passaram a investigar a prevalência do hipotireoidismo na população geral, de forma que a pesquisa médica na área foi estimulada. Ainda nesse período, ensaios para identificação de anticorpos envolvidos na fisiopatogênese do hipotiroidismo passaram também a ser usados em larga escala e foi possível compreender mais claramente a etiologia do hipotiroidismo e suas implicações, particularmente sobre o sistema cardiovascular e o sistema nervoso central.[15, 23]

Utilizando testes de função tireoidiana,[2] já amplamente conhecidos nesse período, um estudo avaliou a função tireoidiana de trinta pacientes com cefaleias crônicas, encontrando hipertireoidismo em seis destes e nenhum paciente com diagnóstico de hipotireoidismo, o que chamou a atenção para hipertireoidismo como causa potencial de cefaleia, sugerindo a avaliação da função tireoidiana em pacientes com cefaleias crônicas.[20]

Também encorajados pelo emprego do TSH ultrassensível de forma mais acessível, Moreau e colaboradores[26] avaliaram a frequência de cefaleia em 102 pacientes com diagnóstico novo de hipotireoidismo. Seus achados mostraram que aproximadamente 30% dos hipotireoideos apresentaram cefaleia dentre outras queixas. A cefaleia era caracteristicamente bilateral, não pulsátil, contínua, de intensidade leve, além disso, os pacientes não referiam náusea ou vômito. Era notória a

relação temporal do início da cefaleia com o início dos sintomas de hipotireoidismo, e a frequência de antecedente de migrânea era de 39,8%. Sua população estudada refletia o perfil epidemiológico clássico do hipotireoidismo, com predominância de mulheres (n=83), com média de idade de 65,9 anos, TSH médio de 19,7 mUI/l e sintomatologia característica. Esses pacientes foram seguidos por um período médio de 12 meses e suas reavaliações mostraram resposta ao tratamento com levotiroxina e desaparecimento ou melhora evidente da cefaleia em todos os casos. Os pesquisadores concluíram que cefaleia era frequente entre seus hipotireoideos e levantaram a possibilidade da levotiroxina estar implicada em algum mecanismo responsável pela melhora clínica.[3,26]

A importância do estudo de Moreau e colegas[26] foi ressaltada quando a Sociedade Internacional de Cefaleia incluiu a cefaleia atribuída ao hipotireoidismo (CAH) na 2ª edição da Classificação Internacional de Cefaleias, em 2004,[12,19] no capítulo das cefaleias secundárias a distúrbios da homeostase, assim como a cefaleia atribuída ao feocromocitoma. Seus critérios prestigiaram as características encontradas por Moreau e associados[26] em 1998, e por Fenichel[13] em 1948. Para ser classificada como cefaleia atribuída ao hipotireoidismo, ela deveria ter pelo menos uma das seguintes características: ser bilateral, não pulsátil e/ou contínua. Associadamente, ela deveria iniciar-se em torno de dois meses após o aparecimento dos sintomas de hipotireoidismo e desaparecer em torno de dois meses após o início do tratamento do hipotireoidismo. Uma clara investigação clínica e laboratorial deveria ter sido realizada para firmar o diagnóstico de hipotireoidismo no paciente em investigação.[19]

Dentro de um estudo populacional gigantesco na Noruega,[18] conhecido como HEAD-HUNT, 51.383 indivíduos responderam a um questionário sobre acometimento evidente de cefaleia e suas características e, dentre eles, 28.058 realizaram a medida do TSH sérico. O estudo, publicado em 2001, trouxe achados que surpreenderam e foram de encontro aos estudos anteriores. Desenhado de forma diferente, esse estudo buscava na população geral associação entre cefaleia e alterações nos testes de função tireoidiana. Após responder ao questionário de cefaleia, os pacientes eram orientados a responder perguntas para identificar qualquer tireopatia e, em seguida, eram divididos em dois grupos: (i) *self-reportes thyroid dysfunction* e (ii)*history of thyroid dysfunction* (doença tireoideana referida e sem história de doença tireoideana, respectivamente). A partir de então, análise multivariada, considerando gênero e idade, comparou os grupos em relação à presença de cefaleia e níveis de TSH e encontrou menor prevalência de cefaleia em pacientes com os maiores níveis de TSH (>10 mIU/L), em ambos. Dentre as limitações observadas pelos autores do estudo, havia o formato do desenho do estudo (populacional), a inclusão de pacientes em tratamento ou não com levotiroxina ou outras drogas que interferem no sintoma e os dados coletados através de questionários enviados para suas residências.[18]

Após a introdução da cefaleia atribuída ao hipotireoidismo na Classificação Internacional de Cefaleias, novos estudos buscaram conhecer melhor essa relação. A possibilidade de disfunção tireoidiana estar implicada no desencadeamento de cefaleia nova diária e persistente (NDPH) foi também investigada.[7,8] Bigal e colegas[7] avaliaram a função tireoidiana (dentre outras variáveis clínicas e comportamentais) em pacientes com NDPH e compararam com pacientes com migrânea episódica e pacientes com cefaleia pós-traumática como controles e observaram uma frequência superior de disfunção tireoidiana nos pacientes do grupo NDPH, o que levantava a possibilidade de incluir testes de função tireoidiana em pacientes com cefaleia nova e não apenas nos pacientes com cefaleias crônicas e/ou primárias, o mesmo grupo posteriormente sugeriu que estes pacientes identificados como NDPH poderiam ser classificados como CAH, quando foi publicada a classificação da ICHD II.[7,8, 33]

A realização de testes de função tireoidiana em portadores de cefaleia crônica agudizada, admitidos em um serviço de emergência incluindo migranosos foi realizada em um estudo incluindo 13 pacientes, testando a função tireoidiana de seus sujeitos então queixosos de cefaleia, no entanto a baixa prevalência de alterações de função tireoidiana desencorajou os pesquisadores a indicarem a rotineira avaliação da função tireoidiana em pacientes queixosos de cefaleia sem nenhum sintoma sugestivo de disfunção tireoidiana.[22]

Na tentativa de avaliar a frequência da associação cefaleia e hipotireoidismo, Lima e colegas publicaram trabalho em 2008 buscando a frequência de registro da queixa cefaleia ao diagnóstico de hipotireoidismo e verificaram que em poucos pacientes era questionada a sua presença. Nos poucos pacientes com esse registro, a cefaleia esteve presente em 50% dos casos; além disso, não foi possível identificar entre os hipotireoideos fatores de risco para cefaleia ao comparar pacientes com cefaleia e sem cefaleia dentre os hipotireoideos estudados.

Considerando o sintoma dor de forma geral, obser-

vamos na literatura a descrição da frequente associação entre hipotireoidismo e dores musculares e/ou articulares, presente inclusive entre pacientes com hipotireoidismo subclínico.[27] Um trabalho publicado em 2006[16] relatou que em um grupo de 56 hipotireoideos, 36 (64,3%) tinham também critérios diagnósticos para fibromialgia, além disso, cefaleia crônica era mais prevalente no grupo de hipotireoideos com fibromialgia do que no grupo de hipotireoideos sem fibromialgia, sugerindo que a dor de forma geral entre hipotireoideos têm um mecanismo comum. Dentro dessa mesma perspectiva, o trabalho de Watts[36] ainda em 1951 já sugeria a associação de hipotireoidismo e uma suposta "neuralgia facial atípica".

Dentre os mecanismos propostos para justificar a associação de cefaleia com hipotireoidismo, a possibilidade de uma ação pró-nociceptiva, secundária a baixos níveis de hormônios tireoidianos, foi aventada. Baseando-se em estudos experimentais, o mecanismo incluiria a redução dos níveis de adenosina que teria efeitos inibitórios sobre neurotransmissores implicados na dor.[33] Interações com 5-HT, prostaciclinas e ação vasomotora da levotiroxina foram sugeridas por Moreau e colegas.[26] Outro possível mecanismo seria o de "efeito de massa" com compressão de estruturas sensíveis ao estímulo nociceptível como a duramáter, ao considerarmos a possibilidade de aumento do volume da hipófise por hiperplasia com aumento da secreção do TSH secundário à falta da retroalimentação negativa exercida pelos hormônios tiroideanos, simulando adenoma hipofisário,[6, 31] o que poderia ocasionar dor de cabeça pelo mesmo mecanismo de um adenoma não funcionante ou dor associada com prolactinoma que seria supostamente o de aumento da pressão intra-selar, como já demonstrado por Arafah e colegas[4] e Skipp.[32]

Além da doença tireoidiana, outras condições clínicas são frequentemente implicadas como causas secundárias de cefaleia, dentre elas destaca-se a obesidade.[17,35] Considerando que boa parte dos pacientes hipotireoideos está acima do peso normal é possível que a presença de cefaleia seja mais provável quando há concomitância das duas doenças. Outro fator com possível implicação é a presença de anticorpos antitireoidianos circulantes que já foi associada a sintomas neuropsiquiátricos do hipotireoidismo em outros estudos,[30] embora o estudo de Moreau e colegas[26] não tenha mostrado essa relação particularmente com a cefaleia.

Considerando que entendemos a CAH como entidade clínica susceptível a tratamento a partir do tratamento da doença de base, esperamos que outros estudos sejam publicados com novas propostas para investigar os mecanismos dessa associação hipotiroidismo e cefaleia e ampliar a discussão sobre outras cefaleias atribuídas a distúrbios hormonais.

Recentemente concluímos a avaliação de uma série de 108 pacientes com hipotiroidismo e identificamos que 37% desenvolveram cefaleia no curso da doença. O porquê de só alguns desenvolverem cefaleia ainda é desconhecido. Quando comparamos o grupo de pacientes com hipotiroidismo com cefaleia com o grupo hipotiroidismo sem cefaleia não observamos diferenças na idade, na prevalência de gênero, nem nas concentrações de TSH ou T4 livre. A causa de hipotireoidismo e a distribuição do índice de massa corpórea em ambos os grupos foi semelhante. A prevalência da forma subclínica também foi semelhante entre pacientes hipotiroideos com e sem cefaleia. História prévia de migrânea foi ligeiramente maior no grupo com cefaleia, porém sem significado estatístico. Entre os vários sinais ou sintomas avaliados observamos que o grupo com cefaleia apresentava mais ($p<0,05$) dores musculares e articulares, constipação, intolerância ao frio e palidez. Isso sugere que há uma diminuição no limiar da dor, bem como um maior acometimento autonômico nos pacientes com hipotiroidismo que desenvolvem cefaleia. Diferente do que encontramos nos critérios diagnósticos da ICHD-II, boa parte dos nossos pacientes apresentaram cefaleia pulsátil (53%), unilateral (53%), associada com náuseas ou vômicos (75%), com localização envolvendo as regiões frontal (65%) e occipital (53%) na maioria dos casos (ver Figura 1).

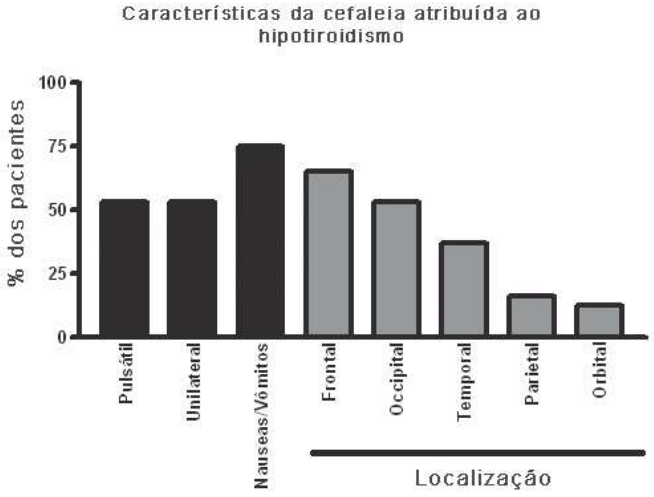


Figura 1. Características da cefaleia atribuída ao hipotiroidismo encontradas em 32 pacientes com hipotiroidismo recente que desenvolveram cefaleia.

Assim, concluímos que novos estudos são necessários para se melhor definir a fisiopatogenia da doença, e novos critérios diagnósticos que identifiquem uma maior parte dos pacientes com CAH devem ser estabelecidos.

REFERÊNCIAS

1. Amy JR. Tests of thyroid function in chronic headache patients. Headache; 1987;27:351-3.
2. Andreone DM, Chiamolera MI, Maciel RMB. Avaliação da função tireoidiana. In: Neuroendocrinologia Básica e Aplicada. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2005. p. 275-6.
3. Appelhof BC, Brower JP *et al*. Triiodothyronine addition to paroxetine in the treatment of major depressive disorder. J Clin Endocrinol Metabol. 2004;89:6271-6.
4. Arafah BM, Prunty D, Ybarra J, Hlavin ML, Selman WR. The dominant role of increased intrasellar pressure in the pathogenesis of hypopituitarism, hyperprolactinemia and headache in patients with pituitary adenomas. J Clin Endocrinol Metabol. 2000;80:1789-93.
5. Azevedo M, Gomes B, Agra R, Albuquerque JA. Interpretação dos testes de função tireoidiana, In Vilar L, Endocrinologia Clínica 4ª edição. Rio de Janeiro 2009. p. 247-57.
6. Betônico CCR, Rodrigues R, Mendonça SCL, Jorge PT. Hipotireoidismo primário simulando volumoso macroadenoma hipofisário. Arq Bras Endocrinol Metab. 2004;48:423-6.
7. Bigal ME, Sheftell FD, Rapoport AM, Tepper SJ, Lipton RB. Chronic daily headache: identification of factors associated with induction and transformation. Headache 2002;42:575-81.
8. Bigal ME. Cefaleia dos distúrbios metabólicos e endócrinos - artigo de Revisão. In: Migrâneas Cefaleias 2003;6:59-61.
9. Brent GA, Larsen PR, Davies TF. Hypothyroidism and Thyroidits. In: Larsen PR, Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS (eds). Williams Textbook of Endocrinology (11 ed.). Philadelphia: W.B. Saunders Co, 2009. p.331-71.
10. Carraro LM, Guedes EP. Hipotireoidismo. In Guedes EP *et al*. Endocrinologia. Rio de Janeiro, 2006. p.159-167.
11. Chiamolera MI, Maciel R, Andreoni D. Regulação neuroendócrina da tireóide. In Cukiert A, Liberman B. Neuroendocrinologia Clínica e Cirúrgica. São Paulo: Lemos, 2002. p. 129-138.
12. Classificação Internacional Das Cefaleias- Segunda Edição (revista e ampliada). Trad. Sociedade Brasileira de cefaleia, São Paulo: Alaúde Editorial Ltda; 2006.
13. Fenichel NM: Chronic headache due to masked hypothyroidism. Ann Int Med. 1948;29:456-60.
14. Freitas MC, Lima LHC. Diagnóstico e tratamento do hipotiroidismo. In Vilar L, Endocrinologia Clínica 3ª edição. Rio de Janeiro 2006. p. 260-72.
15. Freitas MC, Lima LHC. Diagnóstico e tratamento do hipotiroidismo. In Vilar L, Endocrinologia Clínica, 4ª edição. Rio de Janeiro 2009. p.290-301.
16. Freire M, Teodoro RB, Oliveira LB, Cunha SFC, Ferreira BP, Borges MF. Concomitância de fibromialgia em portadores de hipotireoidismo e de alterações tireoidianas em pacientes com fibromialgia. Rev Bras Reumatol. 2006;46:11-15.
17. Gomes NGS, Lima MF, Valença MM. Cefaleias primárias na obesidade: aspectos atuais e síndrome metabólica. Migraneas Cefaleias. 2008;11:94-112.
18. Hagen K, Bjoro T, Zwart JA, Vatten L, Stovner LJ. Low headache prevalence among women with high TSH values. Eur J Neurol. 2001;8:693-9.
19. Headache Classification Subcommittee of The International Headache Society. Classification of Headache Disorders, 2nd ed. Cephalalgia 2004;24(Suppl 1):1-150.
20. Iwasaki Y, Kinoshita M, Ikeda K, Takamiya K, Shiojima T. Thyroid function in patients with chronic headache. Int J Neurosci. 1991;57:263-7.
21. Jones AC Jr. Hypothyroidism as a cause of headache. AMA Arch Otol 1955; 62:583-5.
22. Larner AJ. Thyroid dysfunction and Headache. J Headache Pain 2006;7:51-2.
23. Larsen PR, Davies TF. Hypothyroidism and Thyroidits. In: Larsen PR, Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS (eds). Williams Textbook of Endocrinology (10 ed.) . Philadelphia: W.B. Saunders Co, 2003. p. 331-71.
24. Lima MF, Medeiros JS, Mendonça CMF *et al*. Cefaleia e hipotireoidismo. Migraneas Cefaleias. 2008;11:21-4.
25. Moehlig RC. The use of thyroid substance in certain gastrointestinal disturbances. J Clin Endocrinol. 1941;1: 29-31.
26. Moreau T, Manceau E, Giroud-Baleydier F, Dumas R, Giroud M. Headache in hypothyroidism, prevalence and outcome after thyroid hormone therapy. Cephalalgia. 1998;18:687-9.
27. Monzani F, Caraccio N, Siciliano G, Manca L, Murri L, Ferrannini E. Clinical and biochemical features of muscle dysfunction in subclinical hypothyroidism. J Clin Endocrinol and Metab. 1997; 82:3315-8.
28. Moura E, Paiva R, Botelho CA, Egito C. Doenças funcionais da tireóide. In Filgueira NA et a.l Condutas em Clínica Médica, 4ª edição. Rio de Janeiro 2007. p. 540-60.
29. Peres MFP, Valença MM. Headache: endocrinological aspects. In: G Nappi, MA Moskowitz). Handbook of Clinical Neurology - Headache, vol 97. Amsterdam: Elsevier B.V., 2010. v. 97, p. 717-738.
30. Pop VJ, Maartens LH, Leusink G et al. Are autoimmune thyroid dysfunction and depression related? J Clin Endocrinol Metabol. 1998;83:3194-7.;
31. Salis NJ, Brucker-Davis F, Doppman JL, Skarulis MC. MRI demonstrable regression of a pituitary mass in a case of primary hypothyroidism after a week of acute thyroid hormone therapy. J Clin Endocrinol Metab. 1997;82: 808-11.
32. Skipp WMM. Pituitary headache. Endocrinology 1934;18:596-600.
33. Tepper DE, Tepper SJ, Sheftell FD, Bigal ME. Headache attributed to Hipothyroidism. Current Pain Headache Reports 2007; 11:304-9.
34. Vaisman M, Conceição FL, Neto LV. Hipotireoidismo. In Vaisman et al. Rotinas Diagnósticas e Terapêuticas, Rio de janeiro, 2009. p.135-141.
35. Ward LS, Romaldini JH. Hipotireoidismo e obesidade. In Hipotireoidismo e obesidade - Programa de educação médica continuada ache. 2008:4-9.
36. Watts FB. Atypical facial neuralgia in the hypothyroid state. Ann Intern Med. 1951;35:186-93.

Correspondência
Dra. Marise de Farias Lima Carvalho
R. Walfrido Nunes, 303, sl 102 - Maurício de Nassau - Caruaru , PE
marise.carvalho@gmail.com

REVIEW ARTICLE

Cefaleia em Neuroimunologia: controvérsias

Headache and Neuroimmunology: controversies

Renan Barros Domingues[1], Antônio Lúcio Teixeira[2]

[1]Médico Neurologista. Professor da Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória (Emescam) e do Programa de Pós-graduação em Neurociências da UFMG.
[2]Médico Neurologista. Professor do Departamento de Clínica Médica da UFMG. Coordenador do Serviço de Neurologia do Hospital das Clínicas da UFMG.

Domingues RB, Teixeira AL
Cefaléia em Neuroimunologia: controvérsias. Headache Medicine. 2010;1(2):46-52

RESUMO

Cefaleias são prevalentes em portadores de doenças autoimunes do sistema nervoso central (SNC). Algumas doenças autoimunes do SNC, como a arterite de células gigantes, são tradicionalmente reconhecidas como causa de cefaleia e, por este motivo, constam da Classificação Internacional das Cefaléias. Entretanto, em outras doenças, como no lúpus eritematoso sistêmico, esclerose múltipla e na doença de Behçet, não está totalmente elucidado se há nexo causal entre a cefaleia e a doença imunológica de base. As cefaleias são altamente prevalentes na população geral e a coexistência de uma cefaleia primária em pacientes com doenças autoimunes do SNC pode ser meramente casual. Por outro lado, a atividade inflamatória do SNC nestas doenças poderia não apenas exacerbar uma cefaleia primária pré-existente como ainda causar diretamente a cefaleia. Este artigo faz uma revisão narrativa da literatura sobre cefaleia nestas entidades, apresentando a literatura corrente acerca das possíveis inter-relações entre cefaleia e tais doenças autoimunes, analisando criticamente potenciais implicações terapêuticas do manejo das cefaleias nestas desordens neuroimunológicas.

Palavras-chave: Cefaleia; neuroimunologia; Lúpus Eritematoso Sistêmico; Esclerose Múltipla; Doença de Behçet.

ABSTRACT

Headaches are prevalent among patients with neuroimmunological disorders of the central nervous system (CNS). Some autoimmune diseases of the CNS are traditionally recognized as headache causes and therefore are included in the International Headache Disorders Classification. In other conditions, such as systemic lupus erythematosus, multiple sclerosis, and Behçet´s disease, it is uncertain whether there is a causal relationship between headache and the immunologic disease. The presence of a headache history in a patient with an autoimmune disorder of the CNS may be only casual since primary headaches are very prevalent in the general population. In the other hand, CNS inflammatory activity associated with these autoimmune diseases may potentially provoke headache and may also exacerbate a preexisting primary headache. In this article we make narrative revision of the literature about this issue, presenting the current evidence of the association of headache and such immunologic disorders, and critically discuss the potential therapeutic implications in the management of headaches in patients with these autoimmune diseases.

Key words: Headache, Neuroimmunology, Systemic Lupus Erythematosus, Multiple Sclerosis, Behçet´s disease.

INTRODUÇÃO

Cefaleias podem ser referidas por pacientes portadores de diversas doenças autoimunes do sistema nervoso central (SNC) (1). Entretanto, é fundamental para o neurologista que atende tais pacientes definir se a mesma é de natureza primária ou secundária, ou seja, definir se a cefaleia no portador de doença neuroimunológica refere-se à mera associação casual ou se há relação causal entre a cefaleia e o processo neuroinflamatório. Neste sentido, são três possibilidades a serem consideradas. Na primeira, o paciente tem uma cefaleia que resulta diretamente da atividade inflamatória no SNC determinada pela doença autoimune. Na

segunda, a cefaleia apenas coexiste em um mesmo paciente, não havendo nenhuma inter-relação com a doença autoimune de base. Terceiro, o paciente é portador de uma cefaleia primária, mas esta cefaleia tem sua expressão exacerbada em função da atividade inflamatória gerada pela doença autoimune do SNC. Definir qual das inter-relações ocorre em um paciente com cefaleia e doença autoimune do SNC tem implicações terapêuticas. Se a cefaleia decorre diretamente de atividade inflamatória da doença autoimune, o tratamento deveria ser direcionado para o controle do processo de autoimunidade, com imunossupressores ou imunomoduladores. Quando a cefaleia é primária e ocorre independentemente da doença autoimune, o tratamento deverá ser feito de acordo com os parâmetros estabelecidos para o tratamento das cefaleias primárias. Na terceira situação, em que há exacerbação da cefaleia primária em função da doença autoimune, as decisões terapêuticas são mais complexas e devem ser individualizadas. Isto porque o controle adequado da atividade da doença autoimune poderia ser suficiente para o controle da cefaleia, mas poderia ser necessário combinar também o tratamento profilático da cefaleia primária com o tratamento adequado do processo autoimune.

Em algumas doenças, a relação causal entre cefaleia doença autoimune é facilmente estabelecida. Isto ocorre, por exemplo, na arterite de células gigantes (IHS 6.4.1), na angiíte primária do SNC (IHS 6.4.2), angiíte secundária do SNC (IHS 6.4.3), cefaleia atribuída a neurosarcoidose (IHS 7.3.1), nas quais a cefaleia é claramente uma manifestação da doença autoimune e o tratamento é voltado para o controle do processo inflamatório com corticoesteroides ou drogas imunossupressoras. Por este motivo, estas condições constam na Classificação Internacional das Cefaleias. Entretanto, em outras situações, esta relação é ainda pouco clara, como no lúpus eritematoso sistêmico (LES), na esclerose múltipla, na doença de Behçtet e na síndrome de Sjögren. Neste artigo, discutiremos estas últimas doenças, nas quais a relação entre a cefaleia e a doença autoimune ainda não é totalmente clara, através de uma revisão narrativa e crítica da literatura.[2-4]

LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO

O LES é uma doença autoimune caracterizada pela produção de anticorpos contra componentes do núcleo das células, levando a uma ampla gama de manifestações clínicas. Patologicamente o LES é caracterizado por inflamação sistêmica, com deposição de imunocomplexos e vasculite. A sua etiologia precisa ainda é desconhecida, mas sabe-se haver uma forte agregação familiar. Além do fator genético, participam da fisiopatologia do LES outros elementos, tais como fatores hormonais e ambientais, como exposição a drogas, agentes físicos e químicos.[5]

O LES pode acarretar complicações neurológicas, decorrentes de: 1) produção de anticorpos antifosfolípides que aumentam o risco de trombose e complicações neurovasculares, 2) inflamação do SNC ou 3) produção de anticorpos antineuronais que comprometem a função do SNC. As consequências mais frequentes do comprometimento do SNC no LES são manifestações neuropsiquiátricas, crises epilépticas, sintomas neurológicos focais decorrentes de trombose ou vasculite, mielite e coreia.[6]

Alguns estudos têm indicado que os pacientes com LES têm frequência aumentada de cefaleia. Weder-Cisneros *et al*.[7] encontraram maior prevalência de cefaleias em geral em pacientes com LES do que em controles com artrite reumatoide, uma outra doença autoimune sistêmica, mas com menor potencial de comprometimento do SNC. Neste estudo,[7] os autores não identificaram diferença na prevalência de migrânea sem ou com aura nos pacientes com LES quando comparados aos controles. Os autores avaliaram diversos fatores clínicos potencialmente associados com maior risco de cefaleia, tais como manifestações de doença vascular e outras manifestações neurológicas. O único achado clínico significativamente associado à presença de cefaleia foi o fenômeno de Raynaud.[7] Em um estudo nacional, Bettero *et al*.[8] encontraram prevalência significativamente maior de cefaleias em geral em pacientes com LES quando comparados a controles. Quando classificadas as cefaleias em grupos de acordo com o diagnóstico clínico, a migrânea sem aura foi a única com prevalência significativamente maior nos pacientes lúpicos, não sendo observada esta diferença na migrânea com aura nem na cefaleia tensional. Nenhum achado clínico foi associado a maior risco de cefaleia neste estudo.[8] Em outro estudo, Appenzeller *et al*.[9] avaliaram as manifestações sistêmicas do LES em pacientes com e sem migrânea. Os autores identificaram que pacientes com migrânea apresentaram maior comprometimento sistêmico da doença que os pacientes sem migrânea, ou seja, a presença de migrânea correlacionou-se com maior atividade sistêmica da doença.[9]

O aumento de prevalência de cefaleia e o aumento de migrânea em pacientes lúpicos poderiam ser justifica-

dos por elementos em comum na fisiopatologia destas entidades. De fato, no LES ocorre aumento da expressão de diversas citocinas pró-inflamatórias, como a interleucina-1, a interleucina-6 e o TNF-alfa.[5] Alguns estudos têm demonstrado que estas citocinas podem estar aumentadas nos pacientes com migrânea. Portanto, a atividade inflamatória do LES poderia teoricamente contribuir para o aparecimento de, ou para a exacerbação da migrânea.[10-17]

Tais observações têm potenciais implicações terapêuticas. Alguns estudos têm sugerido que o uso de corticoides pode ser mais eficaz do que terapias antimigranosas convencionais no controle da migrânea em pacientes lúpicos.[18,19] Cuadrado e Sanna[20] propõem que, na presença de sinais de atividade de LES, através de exames de neuroimagem e do LCR, o uso de corticoides deve ser considerado para controle da cefaleia. Há relatos também de pacientes com LES e com anticorpos antifosfolípide que tiveram melhora de cefaleia incapacitante com heparina quando comparada com placebo.[21] Devido ao pequeno número de pacientes envolvidos nesses estudos, estas observações ainda necessitam de confirmação.

SÍNDROME DO ANTICORPO ANTIFOSFOLÍPIDE (SAF)

A SAF é uma doença autoimune caracterizada por eventos trombóticos recorrentes, abortos de repetição e trombocitopenia. Esta doença resulta da produção de anticorpos antifosfolípides (AAF), que incluem anticorpos anticardiolipina, anticoagulante lúpico e anti-ß2-glicoproteína-1. O mecanismo através do qual tais anticorpos determinam o surgimento de hipercoagulabilidade e fenômenos trombóticos não é conhecido.[22]

As manifestações neurológicas associadas à SAF incluem: acidente vascular cerebral (AVC), síndrome de Sneddon (AVC associado a livedo reticularis), mielopatia, crises epilépticas, coréia, síndromes oculares (retinopatia por estase venosa), neuropatia periférica e desmielinização. A mais comum de todas as manifestações neurológicas da SAF é o AVC, sendo que cerca de 20% dos AVCs em pacientes com menos de 45 anos de idade estão associados à presença de AAF.[23]

Discute-se se cefaleia pode ser considerada manifestação da SAF. Em um estudo europeu, encontraram-se 20,2% de prevalência de migrânea em portadores de AAF.[24] Hughes propôs que a pesquisa de AAF deveria ser incluída na investigação de pacientes com migrânea, uma vez que pacientes com migrânea e AAF obtinham melhora do quadro migranoso quando tratados com corticoides. Entretanto, muitos outros autores não encontraram associação significativa entre migrânea e AAF.[25,26] Outra evidência contrária à associação entre AAF e migrânea foi obtida através de estudo epidemiológico de associação genética entre migrânea e AAF. Neste estudo, Williams e cols.[27] estudaram 107 pares de gêmeos monozigóticos discrepantes em relação à presença de migrânea, não tendo encontrado diferença significativa na prevalência de AAF, sugerindo não haver interdependência genética das duas condições. Portanto, até o presente, não há evidências de associação causal entre a presença de AAF, migrânea ou qualquer outro tipo de cefaleia.

ESCLEROSE MÚLTIPLA

A esclerose múltipla (EM) é uma doença autoimune, desmielinizante e degenerativa do SNC, cujas lesões atingem predominantemente a substância branca. Inicia-se em geral entre os 20 e 55 anos de idade e é mais prevalente no sexo feminino. Na grande maioria dos casos, a EM evolui de forma remitente recorrente, com surtos que se repetem de maneira imprevisível ao longo da vida do paciente. Nos surtos, ocorre sintomatologia neurológica decorrente de lesão inflamatória do SNC. Os quadros clínicos mais frequentemente vistos nos surtos incluem neurite óptica, mielite, comprometimento cerebelar e de tronco encefálico. Além dos surtos, a EM cursa com sintomas crônicos, tais como fadiga, depressão e declínio cognitivo. O tratamento da EM remitente recorrente é usualmente feito com drogas imunomoduladoras (beta-interferonas e acetato de glatirâmer), que reduzem o risco de novos surtos e reduzem a progressão da incapacidade neurológica.[28,29]

A ocorrência de cefaleia como possível sintoma de EM tem sido estudada. A maior parte dos estudos de prevalência de cefaleias em portadores de EM tem sugerido que a prevalência de cefaleia tensional, migrânea sem aura e migrânea com aura é maior nos portadores de EM do que nos controles, embora em outros estudos esta diferença não tenha ocorrido de forma significativa.[30-32] Não se sabe ao certo por que a EM aumentaria a prevalência destas cefaleias. Não se sabe também qual a influência dos sintomas neuropsiquiátricos da EM sobre a ocorrência destas cefaleias.

Freedman e Gray[33] sugeriram haver correlação entre

cefaleia e presença de placas em tronco cerebral. Gee *et al*.[34] encontraram aumento de quatro vezes no risco de migrânea em pacientes com placas em mesencéfalo/substância cinzenta periaquedutal quando comparados a pacientes sem lesões nesta região.

Outra questão que tem sido analisada é a associação entre o uso de drogas imunomoduladoras e cefaleia. Primeiro, porque os imunomoduladores podem desencadear cefaleia como parte dos sintomas gripais que ocorrem após a aplicação da injeção subcutânea ou intramuscular. Além desta questão, outros estudos têm sugerido que a cefaleia primária pré-existente pode ser agravada após o uso destas medicações.[35] Pölmann *et al.*,[36] em estudo prospectivo, identificaram que ocorreu piora da cefaleia primária em 30% dos pacientes que receberam betainterferonas e 6% dos que receberam acatato de glatirâmer. Entretanto, outros autores[37] não verificaram diferença significativa na prevalência de cefaleia em pacientes com EM em tratamento com os diferentes imunomoduladores.

Neuralgia do trigêmeo (NT) e neuralgia do occipital podem ocorrer em pacientes com EM quando placas desmielinizantes se desenvolvem em estruturas trigeminais ou em medula cervical alta (C1-C2). A prevalência de NT tem variado nos estudos, podendo chegar a 6,3% dos casos de EM.[32,38]

Até o presente há poucas recomendações específicas para o tratamento de cefaleia em pacientes com EM. Pacientes com EM e que apresentem cefaleia como parte de sintomatologia gripal após uso de betainterferona têm sido orientados utilizar medicações sintomáticas, tais como paracetamol ou anti-inflamatórios não hormonais. Frohman e cols. sugeriram o uso de naproxeno, 500 a 1.000 mg, trinta minutos antes das injeções. Quando insuficiente pode-se usar prednisona 10 a 30 mg, no dia da injeção, nas duas primeiras semanas de tratamento, quando os sintomas são mais acentuados. Outra estratégia é a titulação da dose de betainterferona.[39] Nos pacientes previamente portadores de cefaleia primária e que tem piora da mesma após o desenvolvimento de EM ou após o uso de imunomoduladores podem beneficiar-se do uso de medicações profiláticas. Deve-se levar em conta o perfil de potenciais efeitos colaterais das medicações, pois pode haver agravamento de sintomas da EM. Por exemplo, piora cognitiva em pacientes usando topiramato, piora de retenção vesical em pacientes usando antidepressivos tricíclicos ou piora da fadiga em pacientes usando betabloqueadores.[40] Estes sintomas devem ser cuidadosamente monitorados e as doses e as medicações devem ser ajustadas caso a caso. Não há recomendações específicas para o tratamento de neuralgias associadas à EM.

DOENÇA DE BEHÇET

A doença de Behçet (DB) é uma doença sistêmica, cuja maior prevalência ocorre do Oriente Médio, sendo mais rara na Europa e América, onde a prevalência é em torno de um caso para 100.000 habitantes. Sua etiologia é desconhecida e é caracterizada por inflamação vascular recorrente, levando a úlceras mucocutâneas, uveíte, doença neurológica, quadro musculoesquelético e gastrointestinal. Embora a patogenia da DB seja desconhecida, há evidência de associação com genes do complexo maior de histocompatibilidade, como o HLA B51. Polimorfismos em outros genes também têm sido descritos, como no gene da óxido nítrico sintetase, gene da interleucina-10 e 8 e CD28. O diagnóstico se baseia na presença de úlceras genitais e cutâneas recorrentes, lesão ocular e teste de patergia positivo, que é produzido com a introdução de uma agulha na derme do antebraço, formando-se uma pápula ou pústula após 48 horas.[41,42]

As manifestações neurológicas na DB dividem-se em: 1) parenquimatosas - infarto cerebral, lesões em tronco cerebral, mielopatia; 2) não parenquimatosas - trombose venosa com hipertensão intracraniana, aneurisma intracraniano; 3) manifestações em sistema nervoso periférico - neuropatia e miopatia; 4) outras manifestações: meningite asséptica, manifestação tumoral, sintomas psiquiátricos e neurite óptica.[43] A cefaleia é o sintoma neurológico mais frequentemente visto em pacientes com DB e pode ser atribuída a diferentes condições: cefaleia sem lesões estruturais, cefaleia por lesões parenquimatosas, cefaleia secundária a trombose venosa, cefaleia secundária a inflamação ocular e cefaleia secundária a meningite.[43]

Em algumas séries, a prevalência de cefaleia na DB é semelhante à população geral e em outras séries, há aumento de prevalência de cefaleia em pacientes com esta doença. As características das cefaleias vistas em pacientes com DB e sem lesões estruturais são semelhantes às das cefaleias primárias identificadas na população geral, entretanto, há um aumento relativo na proporção de migrânea com aura visual e sensorial.[43-47] Em uma série de casos, a cefaleia na DB foi predominantemente em peso, bilateral e sempre acompanhada de náuseas ou vômitos.[48] Há relatos de piora

de cefaleia primária pré-existente após surgimento ou após exacerbação da DB.[49,50]

A DB é classicamente tratada com corticoesteroides e imunossupressores, especialmente na presença de envolvimento do SNC, devido à agressividade do quadro neurológico na DB. Embora a cefaleia seja a manifestação neurológica mais comum, em 90% dos casos a mesma é de natureza primária não havendo, portanto, recomendações terapêuticas específicas.[43] Deve-se investigar sempre a possibilidade de lesão estrutural do SNC ou trombose dural.[51,52] Na presença de trombose, além do tratamento imunossupressor, alguns autores recomendam a associação com anticoagulantes.

CONCLUSÕES

De acordo com os estudos apresentados, cefaleia pode ser um sintoma das doenças supracitadas. Tal associação ocorre na forma de:

○ cefaleia atribuída a doença vascular craniana ou cervical

• cefaleia atribuída a acidente vascular isquêmico (IHS 6.1.1)

• cefaleia atribuída a trombose venosa cerebral (IHS 6.6)

○ cefaleia atribuída a transtorno intracraniano não vascular:

• cefaleia atribuída a meningite asséptica (IHS 7.3.2)

○ cefaleia atribuída a infecção (por infecções oportunista em pacientes recebendo drogas imunossupressoras para o tratamento destas doenças IHS 9);

○ cefaleia atribuída a uma substância ou a sua supressão (IHS 8)

• cefaleia induzida pelo uso ou exposição aguda a outra substância (por exemplo interferons) (IHS 8.1.10)

○ neuralgia sintomática do trigêmeo (IHS 13.1.2; na esclerose múltipla)

○ cefaleia atribuída a outra doença inflamatória não infecciosa (IHS 7.3.3): esta codificação deveria ser utilizada para aqueles casos em que a cefaleia correlaciona-se temporalmente com períodos de exacerbação inflamatória da doença autoimune.

Em relação à abordagem dos pacientes, os estudos apresentados permitem concluir que:

1) pacientes com história clínica compatível com migrânea e sem outros achados no exame clínico e neurológico que sugiram algumas das doenças mencionadas, não necessitam ser submetidos a exames laboratoriais, incluindo exames para diagnóstico de lúpus, SFA, ressonância de encéfalo ou exame de líquor, uma vez que os estudos demonstram não haver relação causal entre a migrânea e estas doenças;

2) pacientes com diagnóstico estabelecido de doenças autoimunes do SNC e que apresentem quadro clínico de cefaleia iniciado após a doença imunológica, ou cefaleia prévia que tenha sido exacerbada após o desenvolvimento desta doença, devem ser submetidos a investigação neurológica para se descartar a possibilidade de cefaleia secundária;

3) pacientes com diagnóstico de alguma destas doenças autoimunes e apresentando simultaneamente uma cefaleia primária (exames neurodiagnósticos sem alterações) devem receber tratamento para a cefaleia primária de acordo com as diretrizes vigentes. Há relatos anedóticos de uso de corticoides e drogas imunossupressoras trazendo alívio para a cefaleia primária em pacientes portadores de algumas das doenças autoimunes citadas, mas, considerando que estes estudos envolvem poucos doentes e não são controlados, não há evidências suficientes para tal recomendação. O uso destas drogas deve-se restringir às situações em que as mesmas estejam indicadas para o tratamento da doença autoimune;

4) a escolha terapêutica de medicação profilática para uma cefaleia primária em pacientes portadores destas doenças autoimunes do SNC deve levar em conta os potenciais impactos desta medicação sobre os outros sintomas relacionados à doença imunológica, tais como piora da cognição, da fadiga, entre outros.

REFERÊNCIAS

1. Headache Classification Subcomitte of the International Headache Society. The Internacional Classification of Headache Disorders. 2nd Edition. Cephalalgia 2004;24:1-160.
2. Chew SS, Kerr NM, Danesh-Meyer HV. Giant cell arteritis. J Clin Neurosci. 2009;16:1263-8.
3. Birnbaum J, Hellmann DB. Primary angiitis of the central nervous system. Arch Neurol 2009;66:704-9.
4. Rudkin AK, Wilcox RA, Slee M, Kupa A, Thyagarajan D. Relapsing encephalopathy with headache: an unusual presentation of isolated intracranial neurosarcoidosis. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2007;78:770-1.
5. Mok CC, Lau CS. Pathogenesis of systemic lupus erythematosus. J Clin Pathol 2003;56:481-90.
6. Sanna G, Bertolaccini ML, Khamashta MA. Neuropsychiatric involvement in systemic lupus erythematosus: current therapeutic approach. Curr Pharm Des. 2008;14:1261-9.
7. Weder-Cisneros ND, Téllez-Zenteno JF, Cardiel MH, Guibert-

Toledano M, Cabiedes J, Velásquez-Paz AL, García-Ramos G, Cantú C. Prevalence and factors associated with headache in patients with systemic lupus erythematosus. Cephalalgia 2004;24:1031-44.

8. Bettero RG, Rahal MY, Barboza JS, Skare TL. Headache and systemic lupus erythematosus: prevalence and associated conditions. Arq Neuropsiquiatr 2007;65(4B):1196-9.
9. Appenzeller S, Costallat LT. Clinical implications of migraine in systemic lupus erythematosus: relation to cumulative organ damage. Cephalalgia 2004;24:1024-30.
10. Koçer A, Memisogullari R, Domaç FM, Ilhan A, Koçer E, Okuyucu S, Ozdemir B, Yüksel H. IL-6 levels in migraine patients receiving topiramate. Pain Pract 2009;9(5):375-9.
11. Bockowski L, Sobaniec W, Zelazowska-Rutkowska B. Proinflammatory plasma cytokines in children with migraine. Pediatr Neurol 2009;41(1):17-21.
12. Asuni C, Stochino ME, Cherchi A, Manchia M, Congiu D, Manconi F, Squassina A, Piccardi MP, Del Zompo M. Migraine and tumour necrosis factor gene polymorphism. An association study in a Sardinian sample. J Neurol 2009;256(2):194-7.
13. Rozen T, Swidan SZ. Elevation of CSF tumor necrosis factor alpha levels in new daily persistent headache and treatment refractory chronic migraine. Headache 2007;47(7):1050-5.
14. Fidan I, Yüksel S, Ymir T, et al. The importance of cytokines, chemokines and nitric oxide in pathophysiology of migraine. J Neuroimmunol 2006;171(1-2):184-8.
15. Vanmolkt FH, de Hoon JN. Increased C-reactive protein in young adult patients with migraine. Cephalalgia 2007;27:843-46.
16. Domingues RB, Teixeira AL. Migrânea e inflamação. Migrâneas cefaleias 2009;12(3):126-30.
17. Tanure MT, Gomez RS, Hurtado RC, Teixeira AL, Domingues RB. Increased serum levels of brain-derived neurotropic factor during migraine attacks: a pilot study. J Head Pain 2010;11:427-30.
18. Brandt KD, Lessell S. Migrainous phenomena in systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum 1978;21(1):7-16.
19. Chatham WW, Kimberly RP. Treatment of lupus with corticosteroids. Lupus. 2001;10(3):140-7.
20. Cuadrado MJ, Sanna G. Headache and systemic lupus erythematosus. Lupus. 2003;12(12):943-6.
21. Cuadrado MJ, Khamashta MA, D'Cruz D, Hughes GR. Migraine in Hughes syndrome--heparin as a therapeutic trial? QJM 2001;94(2):114-5.
22. Lim W. Antiphospholipid antibody syndrome. Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2009:233-9.
23. Rodrigues CE, Carvalho JF, Shoenfeld Y. Neurological manifestations of antiphospholipid syndrome. Eur J Clin Invest 2010;40(4):350-9.
24. Cervera R, Boffa MC, Khamashta MA, Hughes GR. The Euro-Phospholipid project: epidemiology of the antiphospholipid syndrome in Europe. Lupus 2009;18(10):889-93.
25. Montalbán J, Cervera R, Font J, Ordi J, Vianna J, Haga HJ, Tintoré M, Khamashta MA, Hughes GR. Lack of association between anticardiolipin antibodies and migraine in systemic lupus erythematosus. Neurology 1992;42(3 Pt 1):681-2.
26. Tietjen GE, Day M, Nossir L, *et al*. Role of anticardiolipin antibodies in young persons with migraine and transient focal neurological events: a prospective study. Neurology 1998; 50:1433-40.
27. Williams FM, Cherkas LF, Bertolaccini ML, Murru V, Surdulescu GL, Hughes GR, *et al.* Migraine and antiphospholipid antibodies: no association found in migraine-discordant monozygotic twins. Cephalalgia 2008;28(10):1048-52.
28. Zuvich RL, McCauley JL, Pericak-Vance MA, Haines JL. Genetics and pathogenesis of multiple sclerosis. Semin Immunol. 2009;21:328-33.
29. Birnbaum G. Current and future treatments for relapsing-remitting multiple sclerosis. Curr Opin Drug Discov Devel. 2010;13(2):214-25.
30. La Mantia L. Headache and multiple sclerosis: clinical and therapeutic correlations. Neurol Sci. 2009;30 Suppl 1:S23-6.
31. Doi H, Matsushita T, Isobe N, Ishizu T, Ohyagi Y, Kira J. Frequency of chronic headaches in Japanese patients with multiple sclerosis: with special reference to opticospinal and common forms of multiple sclerosis. Headache. 2009; 49(10):1513-20.
32. Putzki N, Pfriem A, Limmroth V, Yaldizli O, Tettenborn B, Diener HC, Katsarava Z. Prevalence of migraine, tension-type headache and trigeminal neuralgia in multiple sclerosis. Eur J Neurol. 2009;16(2):262-7.
33. Freedman MS, Gray TA. Vascular headache: a presenting symptom of multiple sclerosis. Can J Neurol Sci. 1989; 16(1):63-6.
34. Gee JR, Chang J, Dublin AB, Vijayan N. The association of brainstem lesions with migraine-like headache: an imaging study of multiple sclerosis. Headache. 2005;45(6):670-7.
35. Langer-Gould A, Moses HH, Murray TJ. Strategies for managing the side effects of treatments for multiple sclerosis. Neurology 2004;63(11 Suppl 5):S35-41.
36. Pöllmann W, Erasmus LP, Feneberg W, Then Bergh F, Straube A. Interferon beta but not glatiramer acetate therapy aggravates headaches in MS. Neurology 2002;59(4):636-9.
37. Boneschi FM, Colombo B, Annovazzi P, Martinelli V, Bernasconi L, Solaro C, Comi G. Lifetime and actual prevalence of pain and headache in multiple sclerosis. Mult Scler 2008; 14(4): 514-21.
38. Solaro C, Brichetto G, Amato MP, Cocco E, Colombo B, D'Aleo G, *et al*; PaIMS Study Group. The prevalence of pain in multiple sclerosis:a multicenter cross-sectional study. Neurology 2004; 63(5):919-21.
39. Frohman E, Phillips T, Kokel K, Van Pelt J, O'Leary S, Gross S, *et al*. Disease-modifying therapy in multiple sclerosis: strategies for optimizing management. Neurologist 2002; 8(4):227-36.
40. Dodick DW, Silberstein SD. Migraine prevention. Pract Neurol 2007;7(6):383-93.
41. Yazici H. Behçet's syndrome: an update. Curr Rheumatol Rep 2003;5(3):195-9.
42. Yazici H, Fresko I, Yurdakul S. Behçet's syndrome: disease manifestations, management, and advances in treatment. Nat Clin Pract Rheumatol 2007;3(3):148-55.
43. Siva A, Saip S. The spectrum of nervous system involvement in Behçet's syndrome and its differential diagnosis. J Neurol 2009;256(4):513-29.

44. Volpinari S, Monaldini C, Capone JG, Lo Monaco A, La Corte R, Trotta F, Govoni M. Headache in Behçet's disease: case-control study and literature review. Reumatismo 2009;61 (3):174-81.

45. Aykutlu E, Baykan B, Akman-Demir G, Topcular B, Ertas M. Headache in Behçet's disease. Cephalalgia 2006;26(2): 180-6.

46. Borhani Haghighi A, Aflaki E, Ketabchi L. The prevalence and characteristics of different types of headache in patients with Behçet's disease, a case-control study. Headache 2008; 48(3):424-9.

47. Saip S, Siva A, Altintas A, Kiyat A, Seyahi E, Hamuryudan V, Yazici H. Headache in Behçet's syndrome. Headache 2005;45(7):911-9.

48. Monastero R, Mannino M, Lopez G, Camarda C, Cannizzaro C, Camarda LK, *et al*. Prevalence of headache in patients with Behçet's disease without overt neurological involvement. Cephalalgia 2003;23(2):105-8.

49. Kidd D. The prevalence of headache in Behçet's syndrome. Adv Exp Med Biol. 2003;528:377-9.

50. Kidd D. The prevalence of headache in Behçet's syndrome. Rheumatology (Oxford). 2006;45(5):621-3.

51. Fujikado T, Imagawa K. Dural sinus thrombosis in Behçet's disease--a case report. Jpn J Ophthalmol. 1994;38(4):411-6.

52. Wechsler B, Gerber S, Vidailhet M, Dormont D. neurologic manifestations of Behçet's disease. Ann Med Interne (Paris) 1999;150(7):555-61.

Correspondência
Dr. Renan Domingues
Rua Professor Almeida Cousin, 125, sala 1310.
Enseada do Suá
29050-565 – Vitória, ES.

INFORMATION FOR AUTHORS

Headache Medicine é a publicação oficial da Sociedade Brasileira de Cefaléia (SBCe) da Associação Latino-Americana de Cefaleia (ASOLAC). É publicada trimestralmente com o objetivo de registrar e divulgar a produção científica e contribuições da comunidade científica na área de Cefaleia. São aceitos trabalhos originais, em português, em espanhol e/ou inglês. Todos os trabalhos, após a aprovação dos Editores, serão encaminhados para análise e avaliação dos Revisores, sendo o anonimato garantido em todo o processo de julgamento. Os comentários serão devolvidos aos autores para modificações no texto ou justificativas de sua conservação. Somente após aprovações finais dos Revisores e Editores os trabalhos serão encaminhados para publicação. Serão considerados para publicação na M&C as seguintes categorias de artigos:

General Remarks: The manuscript must be written in two versions: English and in Portuguese. It should contain: full title in English and in Portuguese; running title with a maximum of 50 characters; institution in which the work was carried out; the full names of the authors without abbreviations with their institutions and title (profission) or actual position. Additionally, information about any possible conflict of interest must be disclosed. The full address of the designated corresponding author must include the telephone and fax numbers and e-mail. The manuscript should include an abstract in English and Portuguese, both of up to 250 words and three to five descriptors (Key words and Palavras-chave) obtained in helath descriptors of Bireme and in Medical Subjects Headings (http.//www.nlm.nih.gov/mesh/meshome.html) of the National Library of Medicine - USA.

References: should preferably be available in Medline®, PubMed® or Coleção Scielo Brasil. The style of RBHH follows the Vancouver Guidelines: http.//www.iemje.org/index.html#reference. The references must be ordered according their position in the text and not in alphabetical order. The following information should be cited: 1) surname and initials of the first six authors without punctuation (if there are more than six authors, et al. should be inserted after the sixth name; 2) title of the article; 3) abbreviated name of the journal; 4) year, volume, number and pages of the publication. If the reference is a book, include the names and initials of the authors, the editor and the city of publication. Oral presentations at symposia or unpublished work (personal communications, papers in preparation) and information acquired by the Internet **should be included in the text and not in the list of references.**

Ilustrations and Photographs: should have a resolution of at least 300 dpi. Figures should be in CMYK and use TIFF, JPG or CDR format and will be published only when considered necessary. Do not insert the figures within the text - send separately. **Tables:** should be consecutively numbered using Arabic numerals and cited in the text in numerical order. The tables should be sent in the **Word Program**, **not in Image.** All designated authors should qualify for authorship by sufficiently participating in the work in order to accept responsible for its contents. Authorship includes substantial contributions in: **(a)** conception and design, analysis and interpretation of data; **(b)** drafting or critical review of the intellectual content; **(c)** approval of the final version. Further information on the criteria of authorship credits can be obtained at http.//www.iemje.org/index.html #authorship.
Participation in the acquisition of funds, compilation of data and general supervision of the research team does not justify authorship. The number of authors should follow the guidelines of the NML - NIH - Index Medicus which, depending on the type of contribution, may be increased at the discretion of the editors. The participation of authors in the preparation of the manuscript must be reported.

Original Article: Maximum of 4000 words (including references). Nº of authors: up to 24. Abstract in English and Portuguese: maximum of 250 words each. Tables Illustrations and Photographs: up to 7. References: up to 30. Title in English and in Portuguese and running title (maximum of 50 characters). The text should be divided in sections: *Introduction:* This section ideally has three paragraphs. 1st paragraph - a concise general view of the theme (a disease, biological issue, general problem, etc.). 2nd paragraph - to describe aspects of the theme of the 1st paragraph. 3rd paragraph - to describe the aim of the study and how the authors expect to achieve this; *Patients/Materials and Methods* - should supply sufficient details to allow reproduction of the work or its comparison with similar works; *Results* - organize this section using subtitles, e.g. population, clinical characteristics, etc.; *Discussion* - this section should be concise ad objective. The first paragraph should be a continuation of the last paragraph of the introduction. The subsequent paragraphs should explain the results and respect the objectives of the authors. The final paragraph should include the authors' conclusions.

Special Article: At the request of the editors with criteria similar to the Original Article

Review Article: Maximum of 5000 words (including references). Nº of authors: up to 24. Abstract in English and Portuguese: maximum of 250 words each. Tables Illustrations and Photographs: up to 7. References: maximum of 200. Title in English and in Portuguese and running title (maximum of 50 characters). A review Article should include a synthesis and critical analysis of a relevant area and not only a chronological description of publications.
It should be written by a researcher who has significant contributions in the specific area of medical sciences or biology.

Update: Criteria similar to Review Article.

Case Report: Maximum of 1800 words (including references). Nº of authors: up to 5. Abstract in English and Portuguese: maximum of 250 words each. Tables, Illustrations and Photographs: up to 2. References: up to 20. Title in English and in Portuguese. Apart from the general remarks, it must have at least one of the following characteristics: - special interest to the scientific community; - be a rare case which is particularly useful to demonstrate the mechanism or diagnostic difficulty; - a new diagnostic method; - a new or modified treatment; - a text that demonstrates well-defined, relevant findings without ambiguities. The text should be divided in introduction, case report and discussion.

Letter to the Editor: Maximum of 1000 words (including references). Nº of authors: up to 4. Abstract in English or in Portuguese: maximum of 250 words each. References: up to 7. Title in English and in Portuguese and running title (maximum of 50 characters). The format is free and apart from the General Remarks, it may include a maximum of two illustrations (photographs, tables, figures).

Summary of Thesis: Title in English and in Portuguese and running title (maximum of 50 characters). Maximum of 300 words (including key words). One author and one mentor

Image Section: Maximum of 300 words. Title in English and Portuguese. Maximum of one or two images and title, up to three authors and a maximum of three references. The Image Section doesn´t accept Abstract.

Corresponding Address
Marcelo M. Valença
Editor-in-chief
A/C Trasso Comunicação Ltda.
Av. N. Sra. de Copacabana, 1059, sala 1201– Copacabana
22060-001– Rio de Janeiro-RJ – Brazil