

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO

VANISE CAMPOS GOMES AMARAL

***SHUNT* DIREITO-ESQUERDO EM CEFALÉIAS TRIGÊMICO-AUTONÔMICAS e
HEMICRANIA CONTÍNUA**

RIO DE JANEIRO

2009

Livros Grátis

<http://www.livrosgratis.com.br>

Milhares de livros grátis para download.

VANISE CAMPOS GOMES AMARAL

**SHUNT DIREITO-ESQUERDO EM CEFALÉIAS TRIGÊMICO-AUTONÔMICAS e
HEMICRANIA CONTÍNUA**

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação de Clínica Médica do Setor de Neurologia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio de Janeiro, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Medicina (Neurologia).

Orientadores: Professor Doutor Maurice Vincent e Doutor Gabriel de Freitas

RIO DE JANEIRO

2009

VANISE CAMPOS GOMES AMARAL

**SHUNT DIREITO-ESQUERDO EM CEFALÉIAS TRIGÊMICO-AUTONÔMICAS e
HEMICRANIA CONTÍNUA**

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação de Clínica Médica do Setor de Neurologia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio de Janeiro, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Medicina (Neurologia).

Aprovado em 26/11/2009

Charles André, Professor-Doutor, Universidade Federal do Rio de Janeiro
(UFRJ)

Marco Oliveira Py, Professor-Doutor, Universidade Federal do Rio de
Janeiro (UFRJ)

Péricles Maranhão, Professor-Doutor, Universidade Federal do Rio de
Janeiro (UFRJ)

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho ao meu esposo Amaral, incentivador e compreensivo em todos os momentos. Obrigada, ainda, pela ajuda incansável com a nossa amada filha
Emanuelle.

AGRADECIMENTOS

Aos pacientes e controles que participaram deste trabalho com boa vontade e disponibilidade.

A meu pai, José Nilo de Oliveira Gomes, funcionário público do interior do Maranhão, que um dia sonhou em cursar Jornalismo na UFRJ e hoje vê seu sonho concretizado por meio da defesa da minha dissertação na referida universidade.

À minha mãe, Walneide Campos Gomes, pelo incentivo e exemplo de coragem e força de vontade.

Ao Professor-Doutor Maurice Vincent, pela excelência como orientador e por, sabiamente, conseguir conciliar a autoridade de chefe com um carinho paternal.

Ao Doutor Gabriel de Freitas, meu orientador, pela ajuda e, de maneira particular, pelas inúmeras manhãs de sábado que dispensou à minha orientação.

À Cristiana Góes, minha amiga, neurologista, pelos momentos agradáveis no ambulatório de cefaleia e pela ajuda na seleção dos pacientes.

À equipe de Neurosonologista do Hospital Quinta D'Or, - Doutor Gabriel de Freitas, Bruno Rodrigues, Daniel Christoph e Carlos de Pinho, pelo auxílio inestimável na realização dos exames de Doppler Transcraniano.

Aos meus Professores Viviane Zétola e Pedro Kowacs, do Serviço de Neurologia do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná, pelo incentivo constante nos trabalhos de pesquisa e pelo contato inicial com os meus orientadores.

À Marilea Amaral, minha cunhada e amiga, pela ajuda nas revisões da minha dissertação.

Às instituições Hospital Quinta D'Or e Policlínica Militar da Praia Vermelha, pelo apoio na realização dos exames.

“Que os esforços superem as impossibilidades, pois as grandes proezas dos homens surgiram daquilo que parecia ser impossível”

Charles Chaplin

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	1
2 REVISÃO DE LITERATURA	3
2.1 CEFALIAS TRIGÊMINO- AUTÔNOMICA E HEMICRANIA CONTÍNUA.....	3
2.1.1 Cefaleia em Salvas	3
2.1.1.1 Descrição.....	3
2.1.1.2 Fisiopatologia da Cefaleia em Salvas.....	5
2.1.1.3 A Cefaleia em Salvas e o sistema cardiovascular.....	8
2.1.1.4 A Cefaleia em Salvas e os distúrbios respiratórios do sono.....	9
2.1.2 Cefaleia de Curta Duração, Neuralgiforme com Hiperemia Conjuntural e Lacrimejamento	11
2.1.2.1 Descrição.....	11
2.1.3 Hemicrania Paroxística	12
2.1.3.1 Descrição.....	12
2.1.3.2 Fisiopatologia da Hemicrania Paroxística.....	14
2.1.4 Hemicrania Contínua	15
2.1.4.1 Descrição.....	15
2.1.4.2 Fisiopatologia da Hemicrania Contínua	17
2.1.5 Shunt direito-esquerdo e enxaqueca	18
2.2 O DOPPLER TRANSCRANIANO.....	20
2.2.1 Princípio Doppler	20
2.2.2 Anatomia e técnica do exame	20
2.2.2.1 Janelas cranianas naturais.....	21
2.2.2.2 Análise espectral.....	21
2.2.3 Variáveis fisiológicas	23
2.2.4 Vasorreatividade	24
2.2.5 Indicações do DTC	24
2.2.6 Doppler Transcraniano e shunt direito-esquerdo	25
3 ESTUDO REALIZADO	26
3.1 OBJETIVOS.....	26

3.2 PACIENTES E MÉTODOS.....	27
3.2.1 Casuística	27
3.2.2 Cálculo amostral	28
3.2.3 Crítérios de inclusão para doentes	28
3.2.4 Crítérios de inclusão para grupo de controle	28
3.2.5 Crítérios de exclusão para doentes e saudáveis	28
3.2.6 Etapas da pesquisa	29
3.3 MÉTODO.....	30
3.3.1 Posicionamento do paciente	30
3.3.2 Avaliação hemodinâmica	31
3.3.3 Descrição da técnica utilizada para detecção do <i>shunt</i> direito- esquerdo.....	31
3.3.3.1 Técnica do exame em repouso.....	31
3.3.3.2 Técnica do exame sensibilizado	32
3.4 ANÁLISE DO EXAME.....	32
3.5 VASORREATIVIDADE.....	33
4 RESULTADOS.....	34
4.1 CEFALEIA EM SALVAS.....	34
4.1.1 Características clínicas	34
4.1.2 Fatores de risco cardiovascular e Escala de Sonolência de Epworth	35
4.1.3 <i>Shunt</i> direito-esquerdo	36
4.1.4 Quantificação no número de MES	37
4.1.5 Avaliação da velocidade média de fluxo	37
4.1.6 Avaliação do índice de pulsatilidade	40
4.1.7 <i>Shunt</i> direito-esquerdo em idade superior e inferior a 50 anos	43
4.1.8 Correlação tabagismo e SDE em pacientes com CS	43
4.2 HP + HC+ SUNCT.....	44
4.2.1 Características clínicas do grupo HP + HC + SUNCT	44
4.2.2 SDE no grupo HP + HC + SUNCT	45
4.2.3 Avaliação da velocidade média de fluxo e índice de pulsatilidade	45
5 DISCUSSÃO.....	46

6 CONCLUSÕES	53
7 REFERÊNCIAS	54
8 ANEXOS	68
8.1 ANEXO I Classificação das Cefaleias	69
8.2 ANEXO II Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.....	73
8.3 ANEXO III Escala de Sonolência de Epworth.....	76
8.4 ANEXO IV Artigo Científico.....	77

LISTA DE TABELAS, GRÁFICOS, FIGURA E QUADROS

Tabelas

Tabela 1	Distribuição segundo a idade e o sexo dos participantes do estudo em relação aos grupos	34
Tabela 2	Distribuição segundo as características clínicas dos pacientes com CS	35
Tabela 3	Distribuição segundo o tabagismo e a escala de sonolência de Epworth.....	36
Tabela 4	Resultados quanto a presença ou ausência de <i>Shunt</i> direito-esquerdo.....	36
Tabela 5	Percentual de <i>Shunt</i> direito-esquerdo nos pacientes com CS e controles com idade superior e inferior a 50 anos.....	43
Tabela 6	Associação entre <i>Shunt</i> direito-esquerdo e tabagismo no grupo de pacientes com Cefaleia em Salvas e no grupo controle.....	43
Tabela 7	Distribuição segundo a idade e o sexo dos participantes do estudo.....	44
Tabela 8	Frequência de <i>Shunt</i> direito-esquerdo dos participantes do estudo.....	45
Tabela 9	Distribuição segundo a Velocidade Média, Índice de Pulsatilidade nas artérias cerebrais médias e anteriores e Vasorreatividade	45

Gráficos

Gráfico 1	Distribuição segundo o número de MES (sinais de microembolização).....	37
Gráfico 2	Distribuição segundo a Velocidade Média na Artéria Cerebral Média direita.....	38
Gráfico 3	Distribuição segundo a Velocidade Média na Artéria Cerebral Média esquerda.....	38
Gráfico 4	Distribuição segundo a Velocidade Média na Artéria Cerebral Anterior direita.....	39
Gráfico 5	Distribuição segundo a Velocidade Média na Artéria Cerebral Anterior esquerda.....	39
Gráfico 6	Distribuição segundo o Índice de Pulsatilidade na Artéria Cerebral Média direita.....	40
Gráfico 7	Distribuição segundo o Índice de Pulsatilidade na Artéria Cerebral Média esquerda.....	41

Gráfico 8	Distribuição segundo o Índice de Pulsatilidade na Artéria Cerebral Anterior direita.....	41
Gráfico 9	Distribuição segundo o Índice de Pulsatilidade na Artéria Cerebral Anterior esquerda.....	42
Gráfico 10	Distribuição segundo a Vasorreatividade no grupo de CS e controles.....	42

Figura

Figura 1	Seleção dos pacientes da pesquisa.....	30
----------	--	----

Quadros

Quadro 1	Comparação entre CS, SUNCT e HP.....	15
Quadro 2	Comparação entre HC e HP.....	18
Quadro 3	Critérios de identificação dos vasos pelo DTC.....	22

LISTA DE ABREVIATURAS

AB	Artéria Basilar
ACI	Artéria Carótida Interna
ACA	Artéria Cerebral Anterior
ACM	Artéria Cerebral Média
ACP	Artéria Cerebral Posterior
ACoA	Artéria Comunicante Anterior
ACoP	Artéria Comunicante Posterior
AV	Artéria Vertebral
AO	Artéria Oftálmica
AVC	Acidente Vascular Cerebral
CS	Cefaleia em Salvas
CGRP	Peptídeo Relacionado ao Gene da Calcitonina
DP	Desvio Padrão
DTC	Doppler Transcraniano
DAL	Depressão Alastrante
EA	Enxaqueca com Aura
ESA	Enxaqueca Sem Aura
ETE	Ecocardiograma Transesofágico
ETT	Ecocardiograma Transtorácico
ESE	Escala de Sonolência de Epworth
FSC	Fluxo Sanguíneo Cerebral

FOP	Forame Oval Patente
HP	Hemicrania Paroxística
HC	Hemicrania Contínua
HUCFF	Hospital Universitário Clementino Fraga Filho
IP	Índice de Pulsatilidade
IAV	Índice de Apneia Voluntária
MIST	Migraine Intervention With Starflex Technology
MES	Sinais de Microembolização
MV	Manobra de Valsalva
PET	Tomografia por Emissão de Pósitrons
IHS	International Headache Society
REM	Movimento Rápido dos Olhos
RNM	Ressonância Nuclear Magnética Funcional
SAOS	Síndrome da Apneia Obstrutiva do Sono
SBCe	Sociedade Brasileira de Cefaleia
SDE	<i>Shunt</i> Direito-Esquerdo
SSA	Solução Salina Agitada
SUNCT	Cefaleia de Curta Duração, Unilateral, Neuralgiforme com Hiperemia Conjuntival e Lacrimejamento
SUNA	Cefaleia Unilateral Neuralgiforme de Curta Duração com Sintomas Autonômicos
TACs	Cefaleias Trigêmeo - Autonômicas
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

UFRJ	Universidade Federal do Rio de Janeiro
VIP	Peptídeo Intestinal Vasoativo
VMF	Velocidade Média de Fluxo
VM	Velocidade Média
VD	Velocidade Diastólica
VDF	Velocidade Diastólica Final
VS	Velocidade Sistólica
VPS	Velocidade de Pico Sistólico
VSR	Vasorreatividade

RESUMO

O forame oval patente, uma anormalidade cardíaca relativamente comum em adultos, tem sido associada à enxaqueca. Poucos estudos, porém, têm relacionado FOP com cefaleias trigêmino-autonômicas e hemicrania contínua. Realizamos Doppler Transcraniano para avaliação da hemodinâmica intracraniana e pesquisa de *shunt* direito-esquerdo em 24 pacientes com cefaleia em salvas, sete com hemicrania paroxística, dois com HC e um paciente com cefaleia de curta duração, unilateral, neuralgiforme com hiperemia conjuntival e lacrimejamento, e 34 controles saudáveis pareados por sexo e idade. *Shunt* direito-esquerdo foi significativamente mais frequente nos pacientes com CS do que nos controles (54% vs 25% $p= 0,03$), particularmente acima de 50 anos de idade. No grupo de paciente composto por hemicrania paroxística, hemicrania contínua e SUNCT, um *shunt* direito-esquerdo foi encontrado em seis pacientes e em dois controles ($p = 0,08$). O hábito de fumar e a sonolência excessiva diurna, avaliada através da escala de sonolência de Epworth, foram mais frequentes em pacientes com CS do que em controles. O forame oval patente pode ter importância na fisiopatologia das cefaleias trigêmino-autonômicas e da hemicrania contínua, mas de forma não específica. Talvez, a susceptibilidade individual genética a diferentes agentes circulantes, possa contribuir para o desencadeamento de TACs e HC em pacientes portadores de forame oval patente.

Palavras-chaves: Forame Oval Patente, *Shunt* Direito-Esquerdo, Cefaleia em Salvas, Hemicrania Paroxística, Enxaqueca, SUNCT e Hemicrania Contínua.

ABSTRACT

Patent foramen ovale, a relatively common abnormality in adults, has been associated with migraine. Few studies also linked patent foramen ovale with cluster headache (CH). To verify whether right-to-left shunt is related to headaches other than migraine and CH, we used transcranial Doppler following microbubbles injection to detect shunts in 24 CH, 7 paroxysmal hemicrania, two hemicrania continua, one short-lasting (SUNCT), unilateral neuralgiform headache attacks with conjunctival injection and tearing patients; and 34 matched controls. Right-to-left shunt was significantly more frequent in cluster headache than in controls (54% vs. 25%, $p = 0.03$), particularly above the age of 50. In the paroxysmal hemicrania, hemicrania continua and SUNCT group, right-to-left shunt was found in 6 patients and in 2 controls ($p=0.08$). Smoking as well as the Epworth Sleepiness Scale correlated significantly with cluster headache, smoking being more frequent in patients with right-to-left shunt. Patent foramen ovale may be non-specifically related to trigeminal autonomic cephalalgias and hemicrania continua. The headache phenotype in patent foramen ovale patients probably depends on individual susceptibility to circulating trigger factors.

Keywords: Patent Foramen Ovale. Right-to-Left Shunt. Cluster Headache. Paroxysmal Hemicrania. Migraine. SUNCT. Hemicrania Continua.

1 INTRODUÇÃO

As cefaleias encontram-se entre os tipos mais comuns de dor, situando-se entre as queixas mais frequentes nas consultas neurológicas (1,2). Em 1995, Rasmussen demonstrou que a prevalência de qualquer tipo de cefaleia ao longo de toda vida era de 99% nas mulheres e de 93% nos homens (3).

Embora quase todas as pessoas possam ter cefaleia ocasionalmente, existem tipos específicos que variam quanto ao quadro clínico, incidência, prevalência e duração (3).

As cefaleias podem ser primárias ou secundárias. Nas cefaleias primárias não há afecção subjacente produzindo a dor como sintoma. As cefaleias secundárias, ao contrário, ocorrem como sintoma de uma doença, neurológica ou não, e são classificadas segundo a doença subjacente (2).

A classificação e os critérios diagnósticos para as cefaleias podem ser etiológicos ou descritivos. Os descritivos podem ser baseados em sintomas ou em síndromes. A *Classificação Internacional das Cefaleias* baseia-se na etiologia para as cefaleias secundárias e nas características clínicas da própria dor para as cefaleias primárias (4).

As cefaleias foram classificadas, segundo suas características clínicas, em 1962 (5), o que representou o primeiro passo para definir os critérios diagnósticos válidos em todo o mundo. Posteriormente, esses critérios diagnósticos foram aperfeiçoados e publicados em 1988, como a primeira versão da classificação da *International Headache Society* (IHS) (6).

No ano de 2004, a primeira grande revisão sistemática desta classificação foi publicada com modificações diagnósticas para as cefaleias já descritas, bem como novas entidades ausentes na classificação anterior (4).

De acordo com a IHS (2004) (4), as cefaleias primárias são divididas por categorias: a enxaqueca¹ (ver anexo I), a cefaleia do tipo-tensão² (ver anexo I), cefaleia em salvas (CS) e outras cefaleias trigêmino-autonômicas (ver anexo I), e outras cefaleias primárias não classificadas nos itens anteriores. A classificação inclui, ainda, as cefaleias secundárias, as dores faciais, bem como outras cefaleias que não podem ser classificadas em nenhum dos outros itens (2).

As cefaleias primárias são as mais frequentes, acometendo homens e mulheres de todas as idades. As mais comuns são a cefaleia do tipo-tensão, com prevalência

de 90% em mulheres e 67% em homens (7); e a enxaqueca, com prevalência de 18% nas mulheres e 6% nos homens (8,9).

Goadsby e Lipton propuseram o termo “cefaleias trigêmino-autonômicas” para um grupo de cefaleias primárias, caracterizadas por dor unilateral de distribuição trigeminal que ocorrem em associação com sinais autonômicos (10).

A fisiopatologia das cefaleias trigêmino-autonômicas (TACs) e da hemicrania contínua (HC) ainda não é completamente conhecida. Existem dois trabalhos que mostram uma maior prevalência de forame oval patente (FOP) em pacientes com cefaleia em salvas (CS) (11,12). O mecanismo fisiopatológico que relacione *shunt* direito-esquerdo e crises de cefaleia ainda não é esclarecido. Acredita-se que citocinas, plaquetas, substâncias vasoativas ou microêmbolos que deveriam ser filtrados pela circulação pulmonar passem diretamente para o sistema nervoso central através do *shunt* direito-esquerdo (SDE), induzindo crises de diferentes cefaleias primárias em indivíduos susceptíveis (13,14).

O presente estudo, até onde sabemos, é o primeiro a abordar a frequência de *shunt* direito-esquerdo em hemicrania paroxística, hemicrania contínua e SUNCT, e a primeira descrição brasileira da prevalência de SDE em pacientes com cefaleia em salvas.

¹ O termo enxaqueca tem sido utilizado por alguns médicos brasileiros, e foi incluído na versão brasileira da classificação de cefaleias, embora não conste no vernáculo e nem na versão portuguesa da classificação.

² Embora a denominação “cefaleia tensional” seja também utilizada no Brasil, preferimos a expressão “cefaleia do tipo-tensão” por estar de acordo com a expressão original em inglês “tension-type headache”.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 CEFALIAS TRIGÊMINO-AUTONÔMICAS E HEMICRANIA CONTÍNUA

2.1.1 Cefaleia em Salvas

2.1.1.1 Descrição

A cefaleia em salvas (CS) foi descrita inicialmente em 1641 por Nicolaas Tulp sob o título “*Observationes Medicae*”. O autor menciona dois diferentes tipos de “cefaleias recorrentes” – um provável caso de enxaqueca e outro de CS, descrito pelo paciente da seguinte forma:

No início do verão, era acometido de cefaleia intensa, ocorrendo e desaparecendo diariamente em horários fixos, com tal intensidade, que me assegurava que não podia mais suportar a dor ou morreria rapidamente. Raramente durava mais que duas horas. E no restante do dia, não havia febre, indisposição na urina, nenhuma fraqueza no pulso. Mas esta dor recorrente durava até o décimo-quarto dia [...] (15,16)

Em 1993, Isler publicou uma descrição histórica, feita por Gerard Van Swieten's em 1745, que foi a primeira a preencher os critérios da *International Headache Society* (IHS) para CS episódica:

Um homem de meia idade, saudável, robusto, estava sofrendo de dor que aparece diariamente, no mesmo horário, no mesmo local, em torno da órbita no olho esquerdo, onde o nervo emerge, na abertura do osso frontal; após um período curto, o olho esquerdo se torna vermelho e transborda em lágrimas; depois, ele sente como se seu olho estivesse sendo empurrado para fora da órbita, com tanta dor que parece que vai levá-lo à loucura. Após algumas horas, todos estes eventos cessam e nada no olho se assemelha com aquela mudança (17).

Em 1939, Horton, Mclean e Craig (18) denominaram a síndrome ora descrita de “eritromelalgia cefálica”, e em 1952, o próprio Horton trocou a denominação para “Cefaleia Histamínica”, posteriormente denominada de “Cefaleia de Horton ou Síndrome de Horton” (19). Ainda que alguns autores discordem de que Horton tenha sido o primeiro a descrever o quadro mais completo da CS, todos são unânimes em

reconhecer que o autor contribuiu para que o quadro clínico fosse reconhecido e divulgado.

A denominação “Cluster Headache” foi usada inicialmente por Kunkle e colaboradores em 1952, após estes terem reconhecido a periodicidade da doença (20). Tal denominação foi legitimada em 1958 por Friedman e Mikropoulos (21).

No Brasil, o termo “cefaleia em salvas” se deve a Raffaelli (1979), sendo essa a designação oficialmente aceita e recomendada pela Sociedade Brasileira de Cefaleias (SBCe) (22).

A cefaleia em salvas é uma doença relativamente rara, que acomete todas as raças e predomina no sexo masculino em uma relação 2,5: 1. Na mulher, geralmente, tem início na segunda e quinta décadas, enquanto nos homens o pico parece ser na terceira década (23). A média de idade encontrada no estudo de Manzoni foi 38,5 anos, com mínimo de idade de 12 anos e máximo de 71 anos (24). A prevalência da CS é de 0,09 a 0,7% na população (25).

Existe uma relação entre fumo e CS. No estudo de Bahra, May e Goadsby, 84% dos pacientes fumavam ou já tinham fumado; 90% referiram dor deflagrada pelo álcool durante a salva e 73% dos pacientes tinham crises noturnas, levando-os a despertar (23).

A cefaleia em salvas se caracteriza por dor forte, unilateral e fixa, localizada, principalmente, nas regiões orbitárias, supraorbitária e temporal. A dor pode durar de 15 a 180 minutos, mantendo-se em média por 72 minutos. A frequência das crises situa-se em torno de uma a cada dois dias, podendo atingir até oito crises por dia (4).

A dor é acompanhada, por pelo menos, um sinal autonômico como lacrimejamento, hiperemia conjuntival, congestão nasal, rinorreia, edema palpebral, miose, sudorese frontal e facial ipsilaterais, bem como sensação de inquietude ou agitação (4). O lacrimejamento é o sinal autonômico mais frequente, seguido por hiperemia conjuntival e congestão nasal. A agitação e a inquietude durante a crise foi relatada por 93% dos pacientes e não houve exacerbação da dor pelos movimentos, importante fator no diagnóstico diferencial (23).

No estudo realizado por Bahra, May e Goadsby, 14% dos pacientes mencionaram a presença de aura – semelhante à aura migranosa – durando até 60 minutos, ocorrendo antes ou após a dor (23).

Silberstein e colaboradores mostraram que 36% dos pacientes com cefaleia em salvas tinham enxaqueca concomitante, sendo que destes pacientes 40% tinham enxaqueca com aura (26). Fenômenos sensoriais como fotofobia, fonofobia e osmofobia, e a possível presença de náuseas e vômitos, são descritos na CS. Estes são os motivos principais para o erro diagnóstico pelo não especialista, muitas vezes confundindo a CS com a enxaqueca (27).

Cerca de 10 a 15% dos pacientes têm quadros crônicos sem remissões (28). Para ser caracterizada como cefaleia em salvas (CS) crônica, a dor deve ocorrer por, pelo menos, um ano, sem remissão ou com remissões menores que um mês (4). Pode ser crônica desde o início (previamente denominada CS crônica primária) ou evoluir da episódica para a crônica (previamente denominada CS crônica secundária). Há também a possibilidade do paciente evoluir da forma crônica para a episódica.

Foram identificados possíveis fatores preditivos para um risco aumentado de evolução desfavorável da forma episódica para a forma crônica. O início tardio, a presença de crises esporádicas, uma frequência alta de períodos de salva e uma curta duração dos períodos intercrises podem significar o agravamento do quadro. As razões para a evolução de episódica para crônica ainda são desconhecidas, mas alguns fatores tais como trauma craniano, variações no estilo de vida (por exemplo, hábito de fumar, frequência de uso de álcool, etc.), foram indicados como influência negativa com o passar do tempo no curso da dor (28).

2.1.1.2 Fisiopatologia da Cefaleia em Salvas

Nos últimos 30 anos, um notável progresso ocorreu no entendimento fisiopatológico de vários tipos de cefaleias primárias, particularmente na CS. Duas hipóteses tentam explicar a origem da dor na CS: a hipótese central e a hipótese periférica. De acordo com as evidências atuais, a hipótese periférica vem sendo substituída pela hipótese central.

No que concerne à hipótese periférica, uma das primeiras teorias sobre a cefaleia em salvas foi proposta por Horton em 1952. Na ocasião, ele afirmou que a CS se tratava de uma “síndrome de cefaleia vascular” e sugeriu a histamina como tratamento dessensibilizante (19). De fato, várias observações clínicas apontaram que durante o ataque de CS a histamina estava elevada no sangue, mas não na

urina (29). Se esse fenômeno faz parte da fisiopatologia da CS ou se é apenas um epifenômeno que acompanha o ataque, permanece incerto até hoje.

A cefaleia em salvas também foi considerada uma variante da enxaqueca, tendo a hipótese vascular como tentativa de explicação fisiopatológica. Na ocasião, derivados do ergot foram utilizados para tratar ambas as condições (30). Nos dias atuais, essas duas condições são consideradas em separado na IHS.

Goldsbay e colaboradores, utilizando tomografia por emissão de pósitrons (PET), demonstraram que, em pessoas normais, nas quais se havia injetado capsaicina, ocorreu um aumento do fluxo sanguíneo no seio cavernoso, similar ao assinalado em pacientes com cefaleia em salvas, mostrando que qualquer estímulo doloroso no ramo oftálmico do trigêmio leva a alterações do fluxo sanguíneo através do seio cavernoso, como resultante de um reflexo trigêmino-parassimpático (31).

Pelos dados expostos, observa-se que a hipótese periférica é falha em explicar satisfatoriamente a dor, os fenômenos autonômicos, à predominância da cefaleia em salvas em homens e, sobretudo, à periodicidade da dor.

Baseada em uma série de observações clínicas, surge a hipótese central como tentativa de explicar a CS. Dentre os achados que suportam a mesma citam-se: a ocorrência das crises em períodos fixos do dia ou da noite, a recorrência das crises na primavera ou outono e alterações hormonais circadianas amplamente documentadas nessa condição (32).

Outra observação que direcionou os pesquisadores para a hipótese central foi encontrar a efetividade do lítio como profilático para cefaleia em salvas. Kudrow observou que o lítio não prevenia as crises de CS induzidos pelo álcool, sugerindo que o lítio bloqueia mecanismos centrais responsáveis por crises espontâneos, mas não interfere com mecanismos periféricos. Hoje se sabe que o lítio é efetivo na cefaleia em salvas, através de um efeito central direto sobre o hipotálamo (34).

Outros dados que confirmam o envolvimento do hipotálamo na CS são estudos PET e ressonância nuclear magnética (RNM) funcional, que mostram ativação e incremento da densidade da substância cinzenta no diencéfalo rostral ao aqueduto e adjacente ao terceiro ventrículo, o que é compatível com a anatomia do hipotálamo pósterio-inferior (31,35). Durante o ataque de CS nenhuma ativação do tronco cerebral foi observada, diferentemente do que ocorre na enxaqueca (36). Além disso, uma significativa diferença estrutural na densidade da substância cinzenta hipotalâmica foi observada em pacientes com CS quando comparada com controles

(37). A RNM de Crânio com espectroscopia em hipotálamo póstero-inferior mostrou uma diminuição no nível de N-acetil-aspartato e creatina em pacientes com cefaleia em salvas, quando comparados com controles (38).

Outras evidências indiretas que permitem inferir a presença de disfunção hipotalâmica provêm de estudos endocrinológicos, onde foram encontradas flutuações ictais e interictais nos níveis de hormônios como testosterona, cortisol, betaendorfina e prolactina (39). Algumas dessas alterações poderiam ser decorrentes de hiperatividade do eixo hipotálamo-pituitário-adrenal. As alterações na secreção de melatonina podem ser decorrentes de mudanças no funcionamento do núcleo supra quiasmático (40,41).

Baseado nos achados de neuroimagem, dados clínicos e farmacológicos, sugeriu-se a colocação de eletrodos de estimulação profunda no hipotálamo póstero-inferior como tratamento para cefaleia em salvas crônica nos pacientes não responsivos à medicação convencional. A boa resposta com o referido tratamento tornou-se um forte argumento para a caracterização da CS como uma doença de origem central (42,32).

A explicação para a hipótese central considera um fenômeno de desinibição central do arco reflexo trigêmino-autônômico mediado aparentemente por um estado de hiperatividade funcional do hipotálamo (43,44). A transmissão trigêmino-vascular antidrômica, mediada por substância P e outros neurotransmissores (peptídeo intestinal vasoativo, peptídeo relacionado ao gene da calcitonina), causaria inflamação neurogênica em nível no seio cavernoso. Essa inflamação explicaria a sintomatologia simpática e a vasodilatação. A ativação trigeminal, através de alça de retroalimentação no nível pontino, levaria a uma estimulação do núcleo salivatório superior, com conseqüente hiperatividade parassimpática (45).

Admitida uma origem central para a dor e para os fenômenos autonômicos, a cefaleia em salvas passa a ser resultante de uma desordem central, mais precisamente no hipotálamo póstero-inferior, sendo as alterações vasculares apenas um epifenômeno.

2.1.1.3 A Cefaleia em Salvas e o Sistema Cardiovascular

Existem várias razões para tentar relacionar cefaleia em salvas com o coração, dentre as quais cita-se como exemplo a alta prevalência de doença arterial coronariana, seja oculta ou sintomática, em pacientes com CS (46). O verapamil, medicamento usado para cefaleia em salvas, pode causar bradicardia, hipotensão, letargia e síncope. Os triptanos e ergotamínicos são contraindicados na presença de doença cardíaca subjacente e fatores de risco para doenças cardiovasculares, como o tabagismo, é mais prevalente em pessoas que sofrem de cefaleia em salvas (46).

Finalmente, existe o fato de problemas cardíacos estruturais, como forame oval patente, serem mais comuns em pacientes que sofrem de cefaleia em salvas do que na população em geral (11,12). Dores severas e intensas, de qualquer etiologia, desencadeiam a liberação de catecolaminas que, por sua vez, podem elevar a pressão arterial, a frequência cardíaca e levar à variação do ritmo cardíaco (46). No entanto, várias linhas de evidências sugerem que a cefaleia em salvas tem efeito sobre parâmetros cardiovasculares, além e acima daqueles esperados na dor. Isto pode ser devido ao envolvimento do sistema nervoso autônomo na patogênese da cefaleia em salvas (46).

A ocorrência de bradicardia, alterações eletrocardiográficas como bloqueio sinoatrial, bloqueio atrioventricular e fibrilação atrial, tem sido documentada em pacientes com cefaleia em salvas (47). Recentemente, Cohen e colaboradores demonstraram uma incidência de arritmia de 19% e de bradicardia de 36% em paciente com CS, em uso de altas doses de verapamil (48), enfatizando, assim, a relação entre cefaleia em salvas e sistema cardiovascular.

Com relação ao fator de risco tabagismo, o estudo de Manzoni mostra que 78,9% dos pacientes com cefaleia em salvas episódica e 87,9% dos pacientes com CS crônica eram tabagistas. Este estudo mostra, ainda, que 12,9% dos indivíduos com cefaleia em salvas episódica e 19,6% dos pacientes com cefaleia em salvas crônica fumavam mais do que 30 cigarros por dia (49). Homens com CS fumam mais do que os controles e mais do que as mulheres com a mesma condição (24,50). Alguns autores sugerem que o tabagismo está associado a um curso mais grave da cefaleia em salvas, podendo aumentar a probabilidade de evolução da forma episódica para a forma crônica da doença (28,51).

Para os fatores de risco hipertensão arterial, hipercolesterolemia e tabagismo, Cirillo e colaboradores avaliaram 35 pacientes do sexo feminino com cefaleia em salvas, obtendo os seguintes resultados respectivamente: 14,4%, 0,9% e 74,5% (52). No entanto, a relação entre fatores de risco cardiovasculares e a presença de cefaleia em salvas não está bem determinada, mas eles devem ser levados em consideração na escolha dos medicamentos a serem usados pelos pacientes.

No que concerne à relação entre *shunt* direito-esquerdo e cefaleia em salvas, existem dois estudos do tipo caso-controle que compararam a prevalência de *shunt* direito-esquerdo, através de Doppler Transcraniano (DTC), entre pacientes portadores de cefaleia em salvas e controles sadios. Finocchi e colaboradores, comparando 40 pacientes com cefaleia em salvas a 40 controles sadios, encontraram uma frequência de *shunt* direito-esquerdo no grupo de cefaleia em salvas e no grupo controle de respectivamente 42,5% e 17,5% ($p = 0.029$) (11). Morelli e colaboradores, avaliando 30 pacientes com cefaleia em salvas comparados a 40 controles sadios, encontraram uma frequência de *shunt* direito-esquerdo de 37% no grupo da cefaleia em salvas e de 18,3% no grupo controle ($p < 0.005$) (12).

Esses dados mostram que a prevalência de *shunt* direito-esquerdo em tal grupo é maior que na população geral, sendo similar aos achados obtidos na enxaqueca com aura.

2.1.1.4 A Cefaleia em Salvas e os Distúrbios Respiratórios do Sono

Em 1963, Wolff notou a relação particular entre a cefaleia em salvas e o sono: "em dois-terços dos pacientes a crise sempre ou quase sempre se inicia durante o sono ou a dor é tão intensa que o paciente frequentemente pula da cama antes de estar completamente acordado" (53).

Após a observação da eficiência da inalação de oxigênio no abortamento da crise de CS (54), houve uma tendência à ligação fisiopatogênica da cefaleia em salvas com a hipoxemia. Outros fatores incentivaram a pesquisa no assunto, como o relato comum dos pacientes de crises provocados em grandes altitudes e por substâncias como o álcool, histamina e nitroglicerina, que podem afetar o estado hipoxêmico, caso o mecanismo regulador esteja alterado (55,56).

Baseado na hipótese de que as crises estariam ligados à dessaturação de oxigênio, com aumento da incidência de apneia do sono nestes pacientes, Kudrow e colaboradores realizaram, em 1984, um estudo em dez pacientes com CS. Por meio de exames polissonográficos noturnos, concluíram que a apneia do sono foi encontrada em maior prevalência entre os pacientes com CS (principalmente a episódica) do que nos controles, e que os episódios de hipóxia podem ser os grandes deflagradores das crises de cefaleia em salvas, principalmente durante o sono REM (Movimento Rápido dos Olhos) (57).

Nobre, em 1996, mostrou que pacientes com cefaleia em salvas têm 8,4 vezes mais probabilidade de apresentar síndrome de apneia obstrutiva do sono (SAOS) que indivíduos normais ($p < 0,001$). Este risco aumenta para 24,3 em pacientes com índice de massa corporal maior que 25 e aumenta, ainda, para 13,5 em pacientes acima dos 40 anos (58).

A síndrome de apneia obstrutiva do sono é caracterizada por episódios repetidos de obstrução das vias aéreas superiores durante o sono, com parada na ventilação maior ou igual a 10 segundos, geralmente acompanhados de redução da oxihemoglobina. A dessaturação de oxigênio é considerada clinicamente notável quando atinge 4% ou mais, abaixo da saturação basal de cada paciente. Este valor pode representar uma diminuição de 4 mmHg a 16 mmHg na curva de dissociação de oxigênio (59,60).

A estatística epidemiológica mais aceita foi obtida pelo estudo denominado "*Wisconsin Sleep Cohort Study*", no qual foram avaliados 602 indivíduos entre 30 e 60 anos, evidenciando acometimento de 2% a 4% dos adultos (2% das mulheres e 4% dos homens) (61). Outro estudo realizado com 583 indivíduos entre 30 a 64 anos, cita uma prevalência de 1,3% a 4% dos homens e 2% das mulheres (62).

Os métodos diagnósticos utilizados na investigação dos distúrbios do sono vão desde a avaliação subjetiva, por meio da aplicação de questionários específicos, aos registros actigráficos ou polissonográficos diurnos ou noturnos.

Diferentes questionários são utilizados na investigação dos distúrbios do sono, podendo predizer e estimar sua gravidade, servindo como triagem para posteriormente, serem utilizados testes diagnósticos mais objetivos.

Dentre os questionários utilizados, destaca-se como um dos mais conhecidos a Escala de Sonolência de Epworth (ESE), cuja pontuação vai de 0 a 24, sendo caracterizada como sonolência excessiva valores ≥ 11 . Estudos clínicos com

polissonografia mostram que valores ≥ 11 são associados com distúrbios do sono, incluindo SAOS (63,64).

2.1.2 Cefaleia de Curta Duração, Unilateral, Neuralgiforme com Hiperemia Conjuntival e Lacrimejamento (SUNCT)

2.1.2.1 Descrição

A síndrome SUNCT foi descrita pela primeira vez por Sjaastad e colaboradores em 1989 (65). Essa cefaleia é caracterizada por dor unilateral, orbitária, supra-orbitária ou temporal, em pontada ou pulsátil, com duração de 05 a 240 segundos, associada à hiperemia conjuntival ipsilaterais e lacrimejamento. As crises podem ter frequência variável, de 03 a 200 por dia (4). Os sintomas autonômicos iniciam-se rapidamente, após o início da dor, podendo haver, além dos sintomas já citados, rinorreia e obstrução nasal (66,67). A dor pode ser precipitada por manobras mecânicas do pescoço e por zonas gatilho em topografias trigeminais e extratrigeminais, geralmente não se observando períodos refratários após estímulos sucessivos (68).

A média de idade para o início da síndrome é 51 anos (66), com predominância no sexo masculino (2,1: 1) (69). As crises têm padrão irregular, com alternância errática entre períodos com dor, que variam de dias a meses e geralmente ocorrem uma a duas vezes por ano, e períodos de remissão que podem durar meses (67).

A obrigatoriedade dos dois sinais autonômicos para a designação de SUNCT pode dificultar a classificação. Assim, há autores que propõem a designação alternativa de SUNA (Cefaleia Unilateral Neuralgiforme de Curta Duração com Sintomas Autonômicos) (70).

Os doentes com SUNA têm crises semelhantes aos SUNCT quanto ao local, duração, frequência e gravidade, exceto pelo predomínio de outros sintomas autonômicos craniais, além de hiperemia conjuntival e lacrimejamento (70).

Goadsby e colaboradores avaliaram 43 pacientes com SUNCT e 09 pacientes com SUNA. Todos os pacientes com SUNCT apresentaram hiperemia conjuntival e

lacrimejamento. Nos pacientes com SUNA, 02 apresentaram hiperemia conjuntival e 04 tiveram lacrimejamento, mas nenhum apresentou ambos (70).

Dentre as cefaleias primárias, têm-se como diagnósticos diferenciais a hemicrania paroxística crônica, a cefaleia em salvas, a neuralgia do primeiro ramo do trigêmeo e a cefaleia idiopática em facadas (71).

A RNM funcional de 06 pacientes com crises de SUNCT mostrou uma ativação da área póstero-inferior do hipotálamo ipsilateral à dor (72), mesma alteração encontrada na CS (44) bem como uma ativação hipotalâmica bilateral (73). Esses achados falam a favor de uma origem central para essa cefaleia, semelhante ao já descrito anteriormente para CS.

2.1.3 Hemicrania Paroxística

2.1.3.1 Descrição

A hemicrania paroxística (HP) foi descrita em 1974 por Ottar Sjaastad e Inge Dale (74). Na época, foram relatados dois casos de pacientes do sexo feminino, de 55 e 59 anos, que apresentavam um tipo de cefaleia semelhante à cefaleia em salvas. A dor era unilateral e fixa, localizada nas regiões temporal, periorbitária, facial e occipital, irradiando para o pescoço, ombro e braço do mesmo lado, quando mais intensa. A dor era acompanhada por sinais autonômicos, como hiperemia conjuntival e congestão nasal, e não era associada a náuseas, vômitos ou fenômenos visuais (74).

Os sintomas oscilavam entre períodos mais e menos intensos, porém, nos dois casos, a dor era diária havia pelo menos 10 anos. As pacientes sofriam várias crises por dia, sem predomínio noturno, com dor excruciante, durando de 15 a 45 minutos. Entre as crises, as pacientes podiam relatar a presença de hipersensibilidade nos locais de dor mais intensa. Vários medicamentos foram administrados com intuito de eliminar a sintomatologia dolorosa, tendo sido obtida uma resposta apenas parcial com o uso de salicilatos. Quando a indometacina foi administrada, houve controle total da dor após 24 horas (74).

Em 1987, Kudrow descreveu seis casos da forma episódica desta cefaleia, sugerindo que remissões cíclicas na hemicrania paroxística, inevitavelmente,

conduziriam a um estágio crônico (75). Em 1989, Antonaci e Sjaastad publicaram a primeira revisão, reunindo 84 pacientes com hemicrania paroxística de várias instituições (76).

Trata-se de uma doença relativamente rara, que acomete todas as raças e predomina no sexo feminino numa relação 2,36: 1 (77), iniciando-se geralmente na terceira década de vida (7). Caracteriza-se por dor forte, unilateral, localizada principalmente na região orbitária, supraorbitária e/ou temporal, durando de 2 a 30 minutos (4). As crises têm uma frequência superior a cinco por dia em mais da metade do tempo, ainda que períodos de menor frequência possam ocorrer (4). Os pacientes podem ter hipersensibilidade na região da dor entre as crises, principalmente quando muito frequentes (7).

A dor é acompanhada por, pelo menos, um sinal autonômico como lacrimejamento, hiperemia conjuntival, congestão nasal, rinorréia, edema palpebral, miose, ptose ipsilateral, sudorese frontal e facial ipsilaterais (4). Existem relatos de fenômenos autonômicos bilaterais (76), bem como de crises de hemicrania paroxística sem fenômenos autonômicos (78) e fenômenos autonômicos durante as crises de hemicrania paroxística sem dor (70). Em alguns pacientes, mesmo fora das crises, pode-se observar sudorese facial, principalmente do lado sintomático (80).

As crises acontecem ao longo das 24 horas, sem predomínio noturno, portanto diferente do que ocorre na cefaleia em salvas. Alguns pacientes podem ter suas crises desencadeadas mecanicamente pelo movimento de flexão ou por rotação da cabeça (76,81). A prevalência da hemicrania paroxística não é conhecida, mas a frequência relativa comparada à cefaleia em salvas é de 1 a 3% (78).

A hemicrania paroxística pode ocorrer na forma crônica, quando persiste por mais de um ano sem remissões ou com remissões durando menos de um mês; e na forma episódica, quando ocorre por períodos de sete dias a um mês, separados por intervalos sem dor que dura um mês ou mais (6). Mesmo na forma crônica, a intensidade da dor é flutuante (82).

Sintomas semelhantes aos da hemicrania paroxística já foram descritos como secundários à gangliocitoma de sela turca, doença vascular associada à doença do colágeno, tumor de Pancoast, tumor de lobo frontal, meningioma de seio cavernoso, macro adenoma hipofisário, meningioma petroso e neurinoma do nervo vestibulococlear (77).

2.1.3.2 Fisiopatologia da Hemicrania Paroxística

A descrição relativamente recente, a raridade da doença e a curta duração das crises estão entre os fatores que dificultam o estudo e o esclarecimento dos mecanismos fisiopatológicos das cefaleias indometacina-responsivas. Algumas características clínicas, como a unilateralidade, a presença de sinais autonômicos e a resposta à indometacina, podem levar a suposições acerca das bases fisiopatológicas destas doenças.

A dor na hemicrania paroxística é unilateral, mas os sinais autonômicos, eventualmente, podem ser bilaterais, embora sejam mais intensos do mesmo lado da dor (79). O envolvimento de estruturas centrais, como o hipotálamo e o seio cavernoso pode justificar esses casos (83). A distribuição unilateral das fibras trigeminais e do sistema trigêmino-vascular pode explicar a unilateralidade da dor (84).

Estudos eletrofisiológicos evidenciaram a diminuição do limiar de dor e dos reflexos corneanos e os reflexos de piscar normais nestes pacientes (85). Não foram encontradas alterações da sudorese facial (86) como ocorre na cefaleia em salvas (87).

Em um estudo de 2006, no qual exames com PET foram realizados em pacientes com hemicrania paroxística, observou-se ativação do hipotálamo posterior contralateral e regiões ventrais do mesencéfalo durante a dor e nos estados interictais sem uso de indometacina e desativação de áreas centrais no processamento da dor, após a administração de indometacina. A ativação hipotalâmica é semelhante a que ocorre na cefaleia em salvas e na SUNCT. Este trabalho não mostra ativação na ponte dorsal rostral homolateral, como havia sido observado na hemicrania contínua (HC) (88).

O CGRP (um peptídeo liberado por fibras trigeminais não mielínicas do tipo C) e o VIP (um peptídeo presente em fibras parassimpáticas) estavam aumentados nos vasos cranianos durante a crise em um caso de hemicrania paroxística. Após o tratamento com indometacina, esses valores retornaram ao normal (89). Os achados foram semelhantes aos encontrados na cefaleia em salvas, o que pode sugerir um mecanismo comum para essas doenças. A hemicrania paroxística e a cefaleia em salvas têm em comum a dor unilateral e fixa de caráter excruciante, de curta duração, podendo ocorrer várias vezes por dia, acompanhada de sinais autonômicos. As

principais diferenças entre hemicrania paroxística e a cefaleia em salvas são a duração mais curta das crises na primeira, bem como a maior frequência, o predomínio no sexo feminino e a resposta seletiva à indometacina, mas não ao triptanos na primeira (74). Na cefaleia em salvas, a maioria dos pacientes se beneficia do sumatriptano subcutâneo, mas não da indometacina.

A história natural dessa doença ainda não é bem conhecida, porém, a resposta à indometacina se firmou como uma das exigências para o diagnóstico (77). O quadro 1 mostra a comparação da cefaleia em salvas, SUNCT e hemicrania paroxística (*apud* PESSOA) (90).

Quadro 1: Comparação entre CS, SUNCT e HP

	Cefaleia em Salvas	SUNCT	Hemicrania Paroxística
Duração	15 a 180 minutos	5 a 240 segundos	2 a 45 minutos
Frequência	1 a 8 crises por dia	3 a 200 crises por dia	2 a 30 crises por dia
Predominância - M:F	Homens (3:1)	Homens (2:1)	Mulheres (1:2)
Tratamento	Verapamil Lítio Corticóide	Anticonvulsivantes	Indometacina

Fonte: *apud* PESSOA (90)

2.1.4 Hemicrania Contínua

2.1.4.1 Descrição

A hemicrania contínua foi descrita por Ottar Sjaastad e Egilius L.H. Spierings, em 1984, em um relato de dois casos. Esses pacientes tinham dor unilateral e fixa, contínua, podendo haver flutuações ao longo do dia. Os pacientes usaram vários tipos de medicação sem resultado, e tiveram resposta parcial a salicilatos e a outros antiinflamatórios não-esteroidais. Quando foi iniciada a indometacina, os pacientes

ficaram surpreendentemente sem dor. A indometacina foi retirada e reinstituída em seguida, o que provocou o ressurgimento e o posterior desaparecimento da cefaleia. Não foi necessário um estudo com placebo, já que as cefaleias eram de longa duração, várias drogas já haviam sido tentadas sem sucesso e o efeito da indometacina foi imediato e duradouro (91). É possível que os casos descritos por Medina e Diamond (92), em 1981, como uma “variante de cefaleia em salvas”, inclusive com resposta a indometacina, e por Boghan e Desaulniers em 1983 (93), como “background vascular headache”, correspondam à hemicrania contínua.

A hemicrania contínua é caracterizada, na maioria dos casos, por dor contínua, não paroxística, com intensidade moderada a forte, unilateral e fixa. Pode ter períodos de exacerbação, mas com dor contínua de fundo. Como a hemicrania paroxística, a hemicrania contínua responde à indometacina, o que é um pré-requisito para o diagnóstico segundo a classificação da IHS (6). Nas exacerbações podem existir sinais autonômicos, tais como ptose, miose, sudorese e lacrimejamento que, porém, tendem a ser menos exuberantes que na hemicrania paroxística e na cefaleia em salvas (84). Alguns pacientes têm náuseas, fotofobia e fonofobia (94). Com frequência, há associação com cefaleia em pontadas primária (Primary Stabbing Headache) (94).

A hemicrania contínua pode ocorrer em duas formas. Na forma contínua, a dor é diária e contínua; ao passo que, na forma episódica, a dor permanece por semanas ou meses e depois desaparece durante um longo período de remissão (95). O primeiro caso de hemicrania contínua episódica, descrito por Ottar Sjaastad e Knut Tjorstad em 1987, foi o terceiro caso de hemicrania contínua descrito na literatura (96).

Em um estudo de 2001 reunindo 83 pacientes com hemicrania contínua, 74,5% relataram enxaqueca episódica ou desordens enxaquecosas antes de desenvolver hemicrania contínua. Nas exacerbações, 60,2% preenchiam critérios para enxaqueca, segundo a IHS. O caráter era pulsátil em 82%, a dor se agravava com atividade física em 88%, náuseas estavam presentes em 88%, vômitos em 50%, fotofobia e fonofobia em 84% e aura em 28% (97). Em 2000, Rozen descreveu um caso de hemicrania com sinais autonômicos de longa duração, também responsivo à indometacina (98).

2.1.4.2 Fisiopatologia da Hemicrania Contínua

A fisiopatologia da hemicrania contínua é pouco elucidada. O possível envolvimento dos vasos cranianos foi investigado por flebografia orbitária em seis pacientes, tendo sido encontrada anormalidade em um caso, provavelmente de caráter inespecífico (99). O papel do sistema de controle da dor foi estudado por medição do limiar à dor por pressão através de algometria (85). O limiar de dor nos pacientes com hemicrania contínua estava reduzido, a exemplo do que ocorre na hemicrania paroxística e na cefaleia em salvas (100). Estudos com pupilometria não mostraram nenhuma anormalidade característica na hemicrania contínua (101).

Na enxaqueca, há evidências de ativação de áreas específicas no tronco cerebral (36,102) que, recentemente, foram localizadas na ponte dorsal (102,103), ao contrário de cefaleia em salvas e na SUNCT, onde as áreas provavelmente envolvidas com a fisiopatologia se encontram próximas ao hipotálamo posterior (72).

Em um estudo de 2004, no qual exames por PET foram realizados em pacientes com hemicrania contínua, foi verificado um aumento da atividade em áreas próximas à região posterior do hipotálamo contralateral e na ponte dorsal rostral homolateral com dor e diminuição da atividade após a administração de indometacina (104), sugerindo que esta doença compartilha elementos fisiopatológicos tanto com a enxaqueca (36,102,103) quanto com a SUNCT (72) e a cefaleia em salvas(44).

Embora as características da dor da hemicrania paroxística e hemicrania contínua sejam diferentes, em ambas as doenças, a dor é unilateral e fixa, predomina no sexo feminino, é acompanhada de sinais autonômicos e há resposta à indometacina. As semelhanças são um forte indício de que a fisiopatologia das duas doenças possui vários mecanismos em comum (81). O Quadro 2 mostra a comparação entre a hemicrania contínua e a hemicrania paroxística (*apud* PESSOA) (90).

Quadro 2: Comparação entre HC e HP

	Hemicrania Contínua	Hemicrania Paroxística
Localização da dor	Unilateral fixa, predominando na região fronto-óculo-temporal	Unilateral fixa, predominando na região fronto-óculo-temporal
Intensidade	+	++++
Sinais autonômicos	+	++++
Duração	Muito longa a contínua	2 a 45 minutos
Freqüência	Tende a ser contínua	2 a 30 crises por dia
Náuseas	-/+	-
Caráter	Predominantemente não pulsátil	Predominantemente não pulsátil
Predominância	Mulheres	Mulheres
Resposta à Indometacina	Obrigatória	Obrigatória

Fonte: apud PESSOA (90)

2.1.5 *Shunt* Direito- Esquerdo e Enxaqueca

Evidências clínicas acumuladas sugerem que a incidência de forame oval patente em grupos selecionados da população é substancialmente alta (105). Em pacientes com Acidente Vascular Cerebral Isquêmico (AVCi) e idade inferior a 55 anos, a incidência de forame oval patente é de 40–60% (106,107,108,109). Em mergulhadores que sofreram episódios recorrentes de síndrome de descompressão, a incidência pode ser maior que 60% (110).

Dentre os estudos disponíveis que sugerem uma relação entre *shunt* direito-esquerdo (SDE) e enxaqueca, alguns merecem destaque. Del Sette e colaboradores mostraram que *shunt* direito-esquerdo esteve presente em 40% dos indivíduos com enxaqueca com aura (EA) e em 16% dos controles ($p < 0,005$) e Anzolla e colaboradores obtiveram resultados similares, mostrando a presença de SDE em 48% dos indivíduos com enxaqueca com aura, comparando com 20% dos controles e 23% dos pacientes com enxaqueca sem aura (ESA) (111,112). Lamy e colaboradores, em um estudo com 581 pacientes com AVCi em jovens, encontraram uma incidência de forame oval patente em 46% dos pacientes. Destes, 27% tinham uma história positiva para enxaqueca (113). Sztajzel e colaboradores encontraram forame oval patente em 44 dos 74 (60%) pacientes jovens com AVCi criptogênico,

sendo que 36% dos pacientes com forame oval patente (FOP) tinham uma história de enxaqueca com aura quando comparada com 13% dos pacientes sem forame oval patente (114). Domitrz e colaboradores encontraram uma prevalência forame oval patente de 53% em pacientes com EA, comparado a 25% nos controles (115).

As observações feitas por Wilmshurst e colaboradores (116) mostraram que o fechamento do forame oval patente para prevenir síndrome de descompressão em uma coorte de mergulhadores resultava em uma diminuição da gravidade da enxaqueca. Esse achado levantou grande interesse sobre um possível efeito curativo da reparação do defeito do septo atrial sobre essa doença. Observações similares em pacientes que foram submetidos a fechamento do forame oval patente para prevenção de AVCi foram feitas por outros autores. Reisman e colaboradores (117) relataram eliminação de todos os sintomas em 28 dos 50 (56%) pacientes com enxaqueca, além de redução na frequência dos sintomas acima de 50% em 14% dos pacientes, após o fechamento do forame oval patente em pacientes que tinham tido um AVCi. Morandi e colaboradores (118) relataram eliminação completa dos sintomas de enxaqueca em 29% dos pacientes, com melhora dos sintomas em 58% após fechamento do forame oval patente em pacientes que tinham apresentado AVC. Schwerzmann e colaboradores, após fechamento de forame oval patente em pacientes que tiveram AVCi, mostraram uma eliminação de sintomas de enxaqueca em 54% dos pacientes com enxaqueca com aura e em 62% de enxaqueca sem aura, sem mudança na frequência de dor de cabeça em pacientes sem crise de enxaqueca(119).

No entanto, dificuldades metodológicas tornaram a validade destes resultados questionáveis. Primeiro, a avaliação da enxaqueca foi feita retrospectivamente sobre uma base subjetiva, o que introduz um viés de recordação. Segundo, todos os pacientes relataram terem tido AVC ou ataque isquêmico transitório, o que poderia ter alterado o curso da enxaqueca. Terceiro, em nenhum estudo foi incluído um grupo controle e o seguimento em dois destes trabalhos foi menor que seis meses (118,120).

Adicionalmente, alguns trabalhos mostram que enxaqueca de início recente ocorreu após o fechamento do FOP ou defeito do septo atrial (116,121,122). A etiologia dos sintomas enxaquecosos, após a implantação da prótese, não é bem compreendida, mas tem sido observada com todos os dispositivos. Em sua série, Wilmshurst e colaboradores demonstraram uma notável resposta ao clopidogrel

nesta população, levantando especulações de que a agregação e ativação plaquetária teriam um papel importante no desencadeamento dos sintomas enxaquecosos (123). Especulações também se concentraram no fato de que níveis plasmáticos elevados de níquel, oriundos do dispositivo, poderiam ser a causa da dor, mas não houve correlação específica com os sintomas enxaquecosos (124).

O estudo MIST (Migraine Intervention With Starflex Technology) foi o primeiro estudo cego, controlado, randomizado e prospectivo para avaliar a eficácia do fechamento do forame oval patente em portadores de enxaqueca sem AVCi. Um total de 220 de 370 (59.5%) pacientes tinham *shunt* direito-esquerdo, comparado com 27% da população geral; 129 dos 370 (37.6%) tinham um grande *shunt* direito-esquerdo, comparados com 1.3% - 4.8% da população geral ($p < 0.001$). Os resultados do MIST mostraram que os pacientes selecionados para fechamento do forame oval patente não tiveram uma interrupção completa dos sintomas dolorosos, quando comparados com os pacientes que foram submetidos a somente a simulação do procedimento. Também não ocorreu redução de 50% na frequência da cefaleia, conforme havia sido mostrado nos resultados preliminares (125,126).

2.2 O DOPPLER TRANSCRANIANO (DTC)

2.2.1 Princípio Doppler

O princípio Doppler foi formulado em 1842 pelo austríaco Christian Doppler, mas somente em 1845, o físico alemão Buys Ballot realizou a primeira verificação experimental (*apud* AASLID) (127). O primeiro registro que descreve a utilização do DTC na investigação da circulação intracraniana foi realizado por Aaslid, em 1981 (*apud* Aaslid) (127). O método chegou ao Brasil em 1992, trazido pelo neurologista Roberto Hirsch, que introduziu a técnica na Universidade de São Paulo (128).

O efeito Doppler é a diferença entre o sinal emitido e o sinal recebido, que pode ser detectado na forma de som ou na imagem espectral do aparelho. O sinal ultrassonográfico permite avaliar as características da velocidade do fluxo sanguíneo na artéria examinada, fornecendo valores de velocidade sistólica (VS), velocidade diastólica (VD) e velocidade média (VM) do fluxo sanguíneo, além do índice de pulsatilidade (IP). A leitura é expressa em unidades de velocidade (cm/s ou m/s). A velocidade máxima corresponde à velocidade no centro da luz arterial, que na prática

do Doppler Transcraniano mantém uma relação constante com a velocidade média, visto estarmos quase sempre diante de um fluxo laminar (127).

2.2.2 Anatomia e Técnica de Exame

2.2.2.1 Janelas Cranianas Naturais

O uso de baixa frequência de ultra-som na técnica do Doppler Transcraniano (2 MHz) permite acesso aos vasos intracranianos por meio de áreas nas quais o osso da calota craniana é fino ou através dos forames naturais. São as denominadas “janelas acústicas”. Dentre elas destaca-se a janela transtemporal, por meio da qual se examinam a artéria carótida interna (ACI) terminal, artéria cerebral anterior (ACA), artéria cerebral média (ACM), artéria cerebral posterior (ACP), artéria comunicante anterior (ACoA) e artéria comunicante posterior (ACoP).

Outras vias ultrassonográficas comumente utilizadas são as vias transorbitária e transforaminal. O exame pela via transorbitária permite avaliar as artérias oftálmica (AO) e carótida interna (região do sifão carotídeo). Pela via transforaminal pode-se examinar a artéria basilar (AB), a porção distal das artérias vertebrais (AV) e a artéria cerebelar póstero-inferior. Del Sette e colaboradores, usando Doppler Transcraniano, compararam o uso da janela transtemporal com a transoccipital para diagnóstico de *shunt* direito-esquerdo, e obtiveram como resultado uma correlação positiva entre o número de bolhas na ACM direita e na circulação vertebrobasilar ($kappa=0.97$), propondo que essa janela pode ser usada em pacientes que tenham dificuldade de insonação através da janela temporal (129).

Finalmente, a janela submandibular permite acesso aos segmentos retromandibular e extradural da ACI, sendo especialmente indicada para detecção de dissecções, displasia fibromuscular e para o cálculo da razão entre as velocidades de ACI/ACM, importante na diferenciação entre vasoespasmo e hiperemia (128).

2.2.2.2 Análise espectral

Os principais parâmetros para a análise das ondas obtidas pelo Doppler Transcraniano durante a insonação das artérias citadas anteriormente são velocidade

ACP (P1) *origem fetal	transtemporal	60-70	a favor	posterior e inferior	39 ± 10	reversão Inalterado aumento *redução *obstrução
ACP (P2) *origem fetal	transtemporal	60-70	fugindo	posterior e inferior	40 ± 10	Inalterado *redução *obstrução
ACI terminal	transtemporal	55-65	a favor	Inferior	39 ± 9	Obstrução reversão
AO Sifão	transorbitária	40-60	a favor		21 ± 5	Obstrução
carotídeo	transorbitária	60-80	fugindo		41 ± 11	Obstrução Reversão
AV	transforaminal	60-90	fugindo		38 ± 10	
AB	transforaminal	80-120	fugindo		41 ± 10	

Fonte: Aaslid, R; Newell, D.W (127)

2.2.3 Variáveis Fisiológicas

- **Idade:** a velocidade da ACM é baixa ao nascimento (24 cm/seg), aumentando nos primeiros dias de vida até um pico de 100 cm/s entre 3-6 anos. Ocorre após declínio de 0,785 cm/s/ano em média, com valor ao redor de 40 cm/s em pacientes na sétima década de vida (128).
- **Hematócrito:** relação inversa entre hematócrito e fluxo sanguíneo cerebral (FSC), sendo necessários valores abaixo de 32 a 35% em adultos para que essa alteração seja significativa (128).
- **Sexo:** embora as razões fisiológicas não estejam esclarecidas, o fato é que as mulheres apresentam um FSC hemisférico maior que os homens na ordem de 3-5% (130).
- **Fatores metabólicos:** o exame pode sofrer alterações induzidas principalmente pela pO₂ e pCO₂, sendo que em condições normais a variabilidade não é suficiente para apresentar repercussão clínica significativa (128).

- **Débito cardíaco:** pacientes com mecanismo de auto-regulação alterado, como ocorre nos hipertensos crônicos, com traumatismo craniano, com AVC prévio ou outras causas, as velocidades aferidas pelo Doppler Transcraniano podem variar mais sensivelmente em relação a variações no débito cardíaco (128).

2.2.4 Vasorreatividade

O Doppler Transcraniano vem sendo usado como método não invasivo e de fácil execução para avaliação do FSC, com uma excelente resolução temporal quando comparados com outros métodos tais como tomografia computadorizada por emissão de photon único (SPECT), tomografia computadorizada por inalação de Xenônio e através do PET (131).

A vasorreatividade (VSR) ou medida da resistência cérebro-vascular refere-se à capacidade dos vasos cerebrais de se adaptarem em resposta a modificações sistêmicas ou da atividade metabólica, requerendo um aumento ou diminuição do fluxo sanguíneo cerebral. A vasorreatividade pode estimar a capacidade de reserva da circulação cerebral. Uma redução desta propriedade foi encontrada em pacientes com Doença de Alzheimer (132).

A vasorreatividade pode ser facilmente estudada pela mensuração das mudanças do FSC em resposta a estímulos vasodilatadores, tais como inalação de CO₂ e administração de acetazolamida. O inconveniente desses dois testes é a necessidade de administração de substâncias exógenas.

Em 1991, Ratnatunga introduziu um novo método não invasivo para mensurar a vasorreatividade, no qual o estímulo vasodilatador era a hipercapnia induzida por apneia voluntária (133). Posteriormente, Markus e colaboradores (134) realizaram algumas modificações no método de Ratnatunga e utilizaram a denominação índice de apneia voluntária (IAV) para avaliar a vasorreatividade. A vasorreatividade obtida pelo índice de apneia voluntária se correlaciona adequadamente com a conseguida mediante a utilização da acetazolamida (134,135).

2.2.5 Indicações do Doppler Transcraniano

A Academia Americana de Neurologia publicou, em 2004, diretrizes de utilização do exame de Doppler Transcraniano com grau de precisão diagnóstica e confiabilidade metodológica. Conforme esta publicação, o Doppler Transcraniano foi estabelecido como útil (nível A) nos seguintes tópicos: 1) identificação de risco de AVC isquêmico em crianças com anemia falciforme entre 2 e 16 anos; 2) detecção e monitoração de vasoespasmos após hemorragia subaracnoidea espontânea; 3) detecção de parada circulatória encefálica como exame complementar no diagnóstico de morte encefálica; 4) investigação de *shunt* direito-esquerdo quando utilizado com agente contrastante. O DTC é provavelmente útil (nível B) em: 1) detecção de oclusão/estenose intracraniana; 2) estudo de vasorreatividade cerebral; 3) monitoração de trombólise cerebral no AVC agudo; 4) monitoração de procedimentos como endarterectomia carotídea e revascularização do miocárdio; 5) detecção de sinais de microembolia cerebral; 6) detecção e monitoração de vasoespasmos após hemorragia subaracnoidea traumática. O uso do DTC foi considerado possivelmente útil (nível C) na análise de estenose da artéria carótida interna extracraniana (136).

2.2.6 Doppler Transcraniano e *Shunt* Direito- Esquerdo

A embolia paradoxal através de um *shunt* direito-esquerdo, como a que ocorre na persistência do forame oval, é amplamente aceita como causa potencial de AVC isquêmico (106,107,108,109). O ecocardiograma transesofágico (ETE) com contraste é considerado padrão ouro para detecção de *shunt* direito-esquerdo, entretanto é um método parcialmente invasivo que possui algumas limitações, principalmente para realização da manobra de Valsalva (MV), que não pode ser adequadamente realizada com o paciente sedado, o que é feito rotineiramente no ecocardiograma transesofágico.

Zuber e cols. mostraram que o ecocardiograma transtorácico associado à injeção intravenosa de um meio de contraste, comparado ao ecocardiograma transesofágico com contraste, teve maior acurácia na detecção de *shunt* direito-esquerdo (137). Esse resultado se deve, provavelmente, a maior eficácia da MV na detecção de *shunt* direito-esquerdo utilizando o ecocardiograma transesofágico. No entanto, necessita

de estudos adicionais para confirmar esse achado e indicar o ecocardiograma transtorácico como método para detecção de *shunt* direito-esquerdo.

O Doppler Transcraniano associado à injeção intravenosa de um meio de contraste tem sido utilizado como uma alternativa para detecção de *shunt* direito-esquerdo. A sensibilidade e especificidade desse método na pesquisa de *shunt* direito-esquerdo foram, respectivamente, superiores a 70% e a 95%, desde que realizado por pessoas com treinamento adequado (136).

O Doppler Transcraniano detecta sinais de microembolização (MES) que são definidos como sinais de alta intensidade e curta duração, predominantemente unidirecionais, visíveis e audíveis e que apresentam um som característico (138). Embora alguns autores tenham proposto diferentes limiares baseados nos números de sinais de microembolização, para discriminar *shunt* direito-esquerdo (139,140), um estudo recente demonstrou que essa diferenciação não é possível (141).

3 ESTUDO REALIZADO

3.1 OBJETIVOS

Os objetivos do presente estudo foram:

1. Avaliar e correlacionar a presença de *shunt* direito-esquerdo através de Doppler Trascraniano em pacientes com cefaleias trigêmino-autonômicas (TACs) e hemicrania contínua (HC).
2. Avaliar e correlacionar a hemodinâmica intracraniana pelo Doppler Transcraniano em pacientes com cefaleias trigêmino-autonômicas e hemicrania contínua por meio do índice de apneia voluntária, da velocidade média de fluxo e do índice de pulsatilidade nas artérias cerebral média e anterior direita e esquerda.
3. Correlacionar cefaleia em salvas com fatores de riscos cardiovasculares (hipertensão arterial sistêmica, diabetes mellitus, índice massa corporal, dislipidemia e tabagismo) e sonolência excessiva diurna, medida pela Escala de Sonolência de Epworth.

3.2 PACIENTES E MÉTODOS

3.2.1 Casuística

Foram recrutados 41 pacientes do sexo masculino e do sexo feminino que preenchem os critérios diagnósticos da Sociedade Internacional de Cefaleias para cefaleia em salvas (n=29), hemicrania paroxística (8), hemicrania contínua (3) e SUNCT (n=1), bem como 38 controles.

O estudo realizado foi do tipo caso-controle e a seleção dos pacientes foi feita no Ambulatório de Cefaleias HUCFF / UFRJ e clínica privada (Dr. Gabriel de Freitas e Professor Maurice Vincent), de maneira consecutiva, à medida que compareciam para a consulta, no período de abril de 2006 a maio de 2007. O grupo controle foi constituído por 38 funcionários do Hospital Quinta D'or e da Policlínica Militar da Praia Vermelha. Todos os indivíduos foram submetidos aos critérios de inclusão e de exclusão, sendo selecionados aqueles que satisfizeram as exigências do protocolo. Esse estudo foi aprovado pelo comitê de ética do HUCFF (protocolo 108 /06) e todos os participantes assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. Ao final, foram avaliados 24 pacientes com cefaleia em salvas, 07 com hemicrania paroxística, 02 hemicrania contínua e 01 com SUNCT, bem como 34 controles pareados por idade (± 5 anos) e sexo.

Os dados foram apresentados por meio de gráficos e tabelas de frequência, sendo calculadas as frequências absolutas simples e relativas. Na análise das variáveis quantitativas foram calculadas as médias e os desvios-padrão (DP).

Na análise da comparação das médias das variáveis quantitativas foi utilizada a estatística do teste t de Student, pois os dados apresentavam-se normalmente distribuídos. Na análise de associação das tabelas 2x2 foi utilizado o teste do qui-quadrado de Pearson. Na impossibilidade da aplicação do teste de Pearson, utilizou-se o teste com correção de Yates ou Exato de Fisher (142). Como foi encontrada uma diferença de prevalência FOP acima e abaixo de 50 anos, algumas análises foram realizadas utilizando essa idade como ponto de corte arbitrário. O software utilizado na análise dos dados foi o programa Epi-Info 3.5.1 para Windows. O nível de significância utilizado nos testes foi de 5%.

3.2.2 Cálculo Amostral

Utilizando-se a prevalência disponível na literatura de 40% de *shunt* direito-esquerdo na cefaleia em salvas, e aceitando-se um erro de aproximadamente 20%, foi estimado como amostra significativa um grupo constituído de aproximadamente 30 pacientes. Na hemicrania paroxística, SUNCT e hemicrania contínua, por se tratar de trabalho inédito, não foi possível a realização de cálculo de tamanho amostral. Buscou-se, entretanto, selecionar o maior número de pacientes possível, no intervalo de tempo estabelecido. Deve ser considerado que as cefaleias trigêmino-autonômicas, apesar de causar alto grau de incapacidade nos portadores, têm uma frequência relativamente baixa na população geral.

3.2.3 Critérios de Inclusão para Doentes

1) Satisfazer os critérios diagnósticos da IHS (4) para cefaleia em salvas, outras cefaleias trigêmino-autonômicas e hemicrania contínua.

2) A idade maior que 18 anos.

3.2.4 Critérios de Inclusão para o Grupo Controle

1) Idade maior que 18 anos.

2) Ausência de cefaleias trigêmino-autonômicas, hemicrania contínua ou de outras cefaleias primárias.

3) Pareamento por sexo e idade.

3.2.5 Critérios de Exclusão para Doentes e Saudáveis

1) Ausência de janela temporal para realização do DTC.

2) Recusa do paciente e controle a qualquer momento para realizar o exame.

3) Paciente e controles em que não foi conseguido acesso venoso periférico para infusão da solução de microbolhas.

4) História de doença pulmonar, tromboembolismo prévio ou outra doença potencialmente associada com aumento da pressão em átrio direito.

5) Doença cerebrovascular.

6) Pacientes com diagnóstico de demência ou incapacitados para decisão e colaboração.

7) Recusa dos pacientes e controles em assinar o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

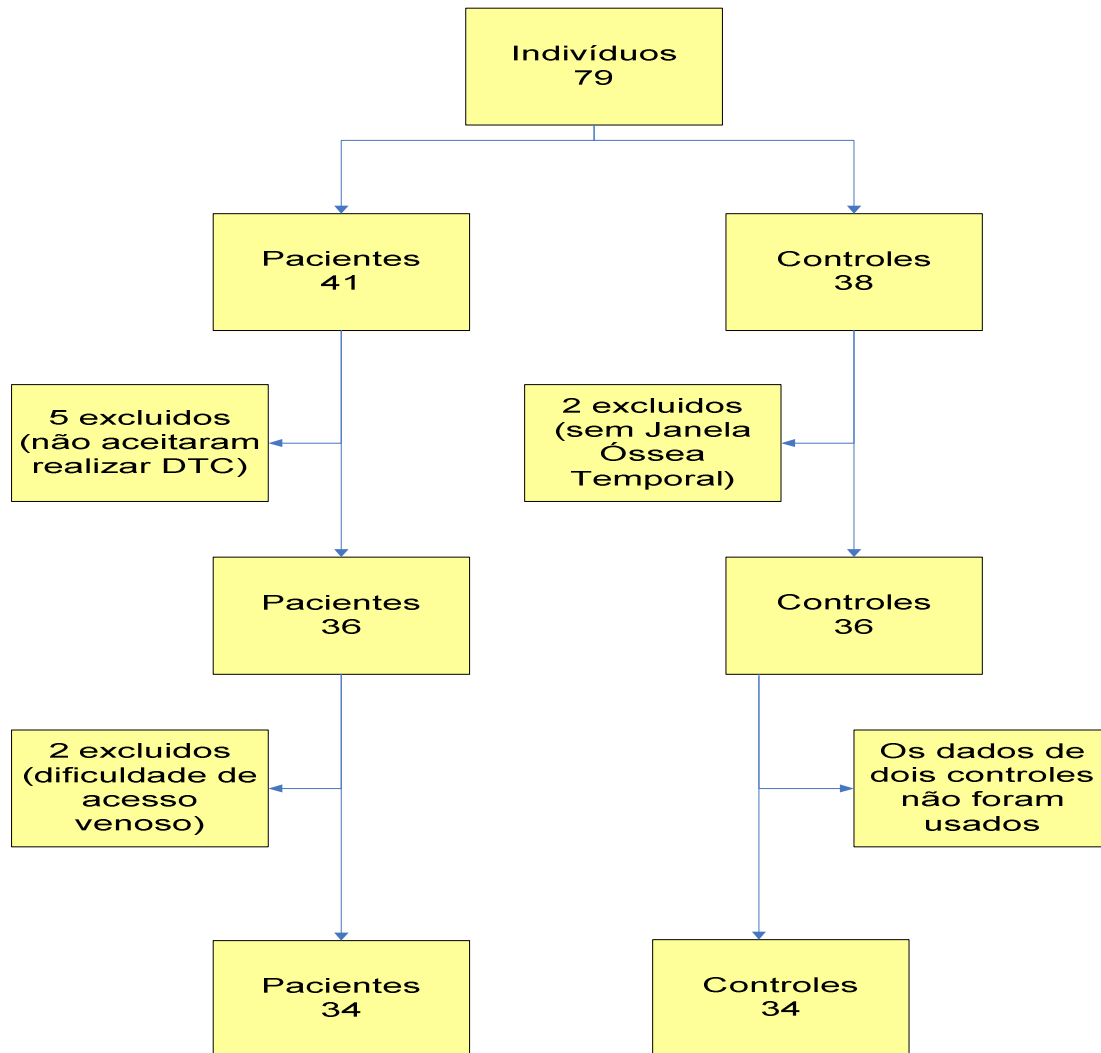
3.2.6 Etapas da Pesquisa

A pesquisa foi realizada em duas etapas. Na primeira, os 41 pacientes selecionados no Ambulatório de Cefaleia que concordaram em participar do estudo eram avaliados pelo pesquisador por meio de anamnese e exame físico, coleta de dados sobre a cefaleia, verificação do diagnóstico e dos critérios de inclusão e exclusão. Assinatura do TCLE e marcação para realização do Doppler Transcraniano. Dos 41 pacientes selecionados, 05 foram excluídos por não concordarem em fazer o exame de Doppler Transcraniano.

A segunda etapa foi desenvolvida no Hospital Quinta D'Or, na presença de dois neurosonologistas, para realização do Doppler Transcraniano, sendo um dos médicos cego quanto ao diagnóstico inicial. Foram selecionados 36 pacientes para realização do Doppler Transcraniano, dos quais 02 foram excluídos devido à dificuldade de acesso venoso periférico para infusão da solução salina agitada.

Para o grupo controle, foram selecionados 38 funcionários saudáveis do Hospital Quinta D'or e da Policlínica Militar da Praia Vermelha pareados por sexo e idade. Destes, 02 controles do sexo feminino foram excluídos por ausência de Janela Temporal.

Figura 1 – Organograma de seleção dos pacientes da pesquisa



3.3 MÉTODO

Para avaliação intracraniana foi utilizado aparelho de Doppler Transcraniano de marca EME-Nicolet, modelo TC-22 (Bristol, Grã-Bretanha), probe de 2 MHz, monitoração unilateral, sendo o exame realizado segundo técnica padrão(143). Para avaliação da sonolência excessiva diurna foi utilizada a Escala de Sonolência de Epworth (ESE) (Anexo III). Os resultados da Escala de Sonolência de Epworth maior ou igual 11 eram associados com distúrbios do sono, incluindo SAOS (63,64).

O exame de DTC foi realizado conforme técnica descrita a seguir.

3.3.1 Posicionamento para realização do exame

O exame foi realizado com os indivíduos deitados em decúbito dorsal de forma a permitir acesso similar aos dois lados da cabeça e aos principais planos e eixos do corpo necessário para o estudo.

3.3.2 Avaliação Hemodinâmica

Realização de DTC conforme técnica internacionalmente aceita (143), insonando as artérias cerebrais médias (ACMs), cerebrais anteriores (ACAS), cerebrais posteriores (ACPs), vertebrais (AVs) e basilar (AB). Foram analisados os seguintes parâmetros: velocidade de pico sistólico (VPS), velocidade diastólica final (VDF), velocidade média (VM) e índice de pulsatilidade (IP) nas artérias cerebrais médias (ACMs) e cerebrais anteriores (ACAs), bem como o índice de apneia voluntária.

3.3.3 Descrição da Técnica Utilizada para Detecção de Shunt Direito-Esquerdo

- Monitoração das artérias cerebrais médias por meio de capacete de fixação unilateral direito para detecção de sinais de microembolização, durante a infusão de solução salina agitada em repouso (uma vez) e sensibilizada, com manobra de Valsalva (três vezes).

3.3.3.1 Técnica do exame em repouso

- Punção de veia periférica ao nível do cotovelo em membro superior direito, com agulha íntima (BD Saf-T-Intima) de 18GA (143);
- Conexão de duas seringas de 10 ml por meio de torneira de três vias ao escalpe (distância entre torneira e escalpe < 10 cm);
- Composição da solução salina agitada em uma das seringas com 9 ml de soro fisiológico e 1 ml de ar;
- Mistura e agitação da solução (composta por 9 ml de soro fisiológico e 1 ml de ar) entre as seringas (mínimo de 10x) até formação da solução salina

agitada, reconhecida pela presença de microbolhas e homogeneidade da solução;

- Infusão da solução salina agitada através do acesso venoso;
- Monitoração da passagem de MES pelo DTC;

3.3.3.2 Técnica do Exame Sensibilizado

- Treinamento da manobra de Valsalva para sensibilização do exame, sendo necessário atingir pressão de 50mmHg para ser considerada efetiva (evidenciado por manometria – o paciente irá realizar manobra de Valsalva enquanto assopra através de uma conexão a um aparelho de manometria);
- Infusão da solução salina agitada através do acesso venoso antes da manobra de Valsalva;
- Início da manobra de Valsalva, cinco segundos após a injeção da solução salina agitada, mantida por pelo menos 10 segundos.

3.4 ANÁLISE DO EXAME

Para análise do exame, mensura-se o tempo em que o primeiro sinal de microembolização (MES) aparece na artéria cerebral média direita. De acordo com Jauss e Zanette, não existe um consenso quanto ao tempo de detecção da primeira microbolha para determinar a positividade do teste (143). Os trabalhos disponíveis usam, normalmente, um dos seguintes métodos para análise do exame: aparecimento do primeiro MES em seis batimentos cardíacos (144) 25 s para Echovist (145) e 22 s de solução salina agitada (146). Para o presente estudo, o teste foi considerado positivo quando observado pelo menos um sinal hiperintenso até 22 segundos após a infusão das microbolhas (146). Pode-se, ainda, usar uma classificação que quantifica o número de MES (143). O presente estudo foi usado capacete de fixação unilateral:

1. **Teste negativo** - 0 MES
2. a) 1-10 MES: quando utiliza capacete de fixação bilateral
b) **1-20 MES**: quando utiliza capacete de fixação unilateral
3. a) >10 MES: quando utiliza de fixação bilateral -sem sinal da cortina

- b) >20 MES com capacete de fixação unilateral - sem sinal da cortina
4. **Sinal da cortina** (não é possível discriminar cada MES).

3.5 VASORREATIVIDADE

Para avaliação da vasorreatividade foi utilizado o índice de apneia voluntária, segundo os critérios de Markus (134). O teste foi realizado com a medição da velocidade média da artéria cerebral média direita durante repouso, com a insonação contínua ao longo de dois minutos, com o paciente respirando ar ambiente. A seguir, foi solicitado ao paciente que prendesse a respiração, após uma inspiração normal, por 30 segundos, sendo a VM gravada 04 segundos após o período de apneia. O tempo de 30 segundos usado está de acordo com o trabalho de Silvestrini (147).

Foi realizado treinamento prévio para que os pacientes compreendessem claramente o teste. O IA foi calculado como: $[(VMF \text{ após apneia} - VMF \text{ em repouso}) / VMF \text{ em repouso}] \times 100 / \text{segundos de apneia}$. Havendo aumento da velocidade média de fluxo da artéria cerebral média após o estímulo, concluiu-se haver capacidade normal de adaptação nas situações em que haja redução da pressão de perfusão cerebral, a fim de manter constante o fluxo sanguíneo cerebral. Se não ocorre aumento da VMF na ACM após o estímulo, a vasorreatividade cerebral está comprometida.

4 RESULTADOS

4.1 CEFALEIA EM SALVAS

4.1.1 Características clínicas

A tabela 1 demonstra que não há diferença significativa entre os pacientes com CS, comparado com o grupo controle quanto às variáveis de sexo e idade.

Tabela 1 - Distribuição segundo a idade e o sexo dos participantes do estudo em relação aos grupos.

Variáveis (n = 48)	Grupos				Total
	Salvas (n=24)		Controles (n=24)		
	f _i	%	f _i	%	
Sexo					
Feminino	2	8,3	2	8,3	4
Masculino	22	91,7	22	91,7	44
Idade					
20 --- 30	3	12,5	3	12,5	6
30 --- 40	5	20,8	5	20,8	10
40 --- 50	4	16,7	4	16,7	8
50 --- 60	8	33,3	7	29,2	15
≥ 60	4	16,7	5	20,8	9
Média ± DP	46,8 ± 13,7		46,7 ± 14,3		
Amplitude	23 – 73		20 – 72		

* Teste Exato de Fisher;

** Teste t de *Student* para comparação da média de idade entre os grupos.

Nos pacientes com cefaleia em salvas encontrou-se uma história familiar positiva em 20,8 % e relato de ronco em 79,2% do total de pacientes avaliados.

A distribuição dos pacientes baseada nos critérios diagnósticos para cefaleia em salvas é apresentada na tabela 2.

Tabela 2 - Distribuição segundo as características clínicas dos pacientes com cefaleia em salvas.

Variáveis (n = 24)	f_i	%
Início (anos)		
< 10	13	54,2
10 a 19	8	33,3
≥ 20	3	12,5
Localização da dor		
Direita	12	50,0
Esquerda	12	50,0
Duração (hora)		
< 1	8	33,3
1 a 2	9	37,5
≥ 2	7	29,2
Hiperemia conjuntival	22	91,7
Lacrimejamento ipsilateral	22	91,7
Roncos	19	79,2
Sensação de inquietude ou agitação	17	79,8
Congestão nasal	15	62,5
Ptose ipsilateral	10	41,7
Edema palpebral ipsilateral	8	33,3
Rinorreia ipsilateral	7	29,2

4.1.2 Fatores de Risco Cardiovascular e Escala de Sonolência de Epworth

Os resultados da comparação entre casos e controles para o fator de risco tabagismo e escala de sonolência de Epworth estão resumidos na tabela 3. Para os

demais fatores de risco - IMC, dislipidemia, DM e HAS - não houve diferença estatisticamente significativa entre grupo paciente e controles.

Tabela 3 - Distribuição segundo o tabagismo e a escala de sonolência de Epworth.

Variáveis (n = 48)	Grupos				Total	P
	Salvas (n=24)		Controles (n=24)			
	f _i	%	f _i	%		
Tabagismo						<i>0,001*</i>
Fumante	18	75,0	7	29,2	25	
Não fumante	6	25,0	17	70,8	23	
Escala de Epworth						<i>0,008</i>
<11	9	40,9	19	79,2	28	
≥ 11	13	59,1	5	20,8	18	

* Teste do Qui-quadrado Pearson;

Valor de “p” em negrito itálico indica associação estatística ao nível de 5%.

4.1.3 *Shunt* Direito- Esquerdo

Quando aplicado o teste do qui-quadrado de Pearson foram detectadas alterações estatisticamente significativas quando comparados o grupo de pacientes com o grupo controle (Tabela 4).

Tabela 4 - Resultados quanto à presença ou ausência de *shunt* direito-esquerdo

<i>Shunt</i>	Grupos				Total
	Salvas		Controles		
	f _i	%	f _i	%	
Positivo	13	54,2	6	25,0	19
Negativo	11	45,8	18	75,0	29
Total	24	50,0	24	50,0	48

p = 0,039 (Teste do Qui-quadrado de Pearson).

4.1.4 Quantificação do Número de Sinais de Microembolizações

Usando como parâmetro a classificação que quantifica o número de sinais de microembolizações (143) e comparando casos com controle, obtêm-se valores que são mostrados no gráfico 1.

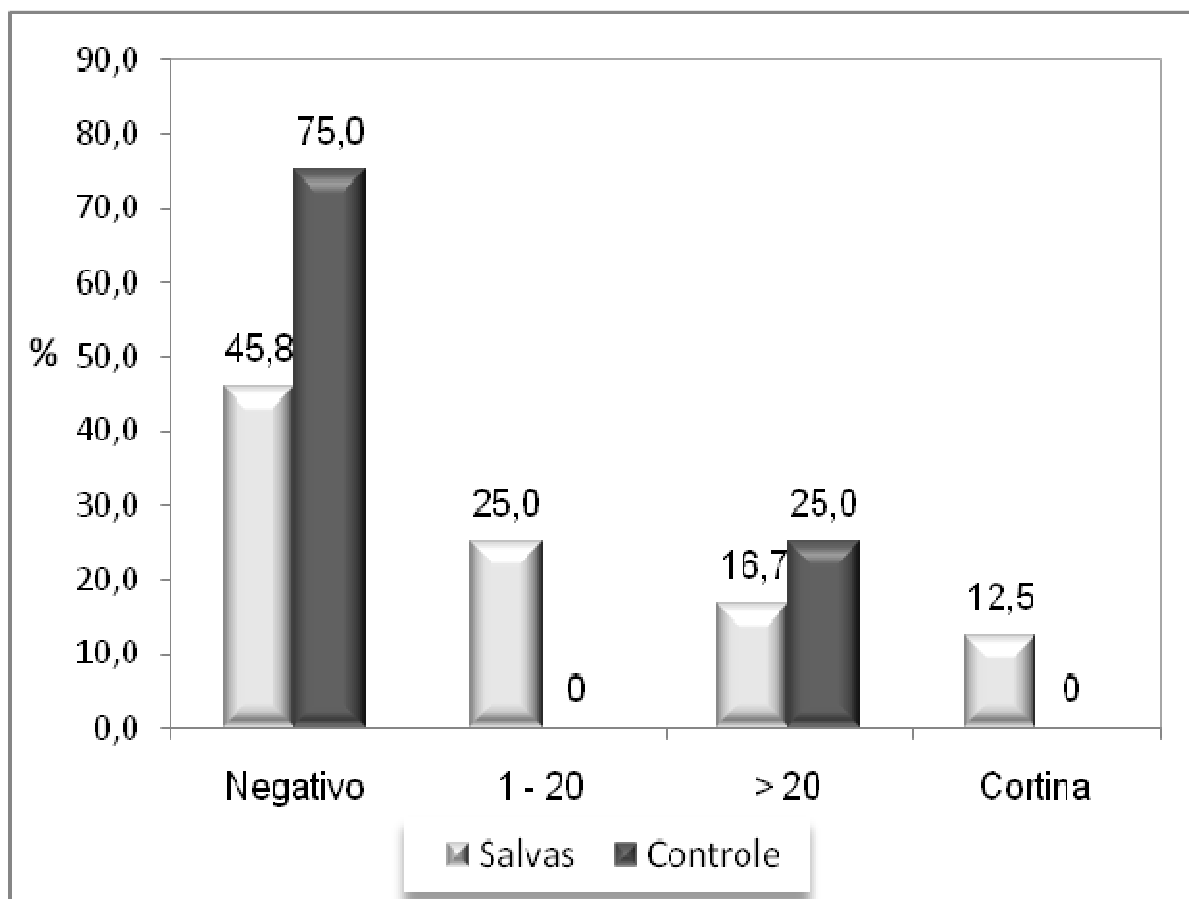


Gráfico 1 - Distribuição segundo o número de MES

4.1.5 Avaliação da Velocidade Média de Fluxo

A avaliação da velocidade média de fluxo nas artérias estudadas, comparando grupo de casos e grupo controles, têm seus resultados demonstrados nos gráficos 2,3,4 e 5. Quando aplicados testes estatísticos, não houve diferença significativa entre os dois grupos.

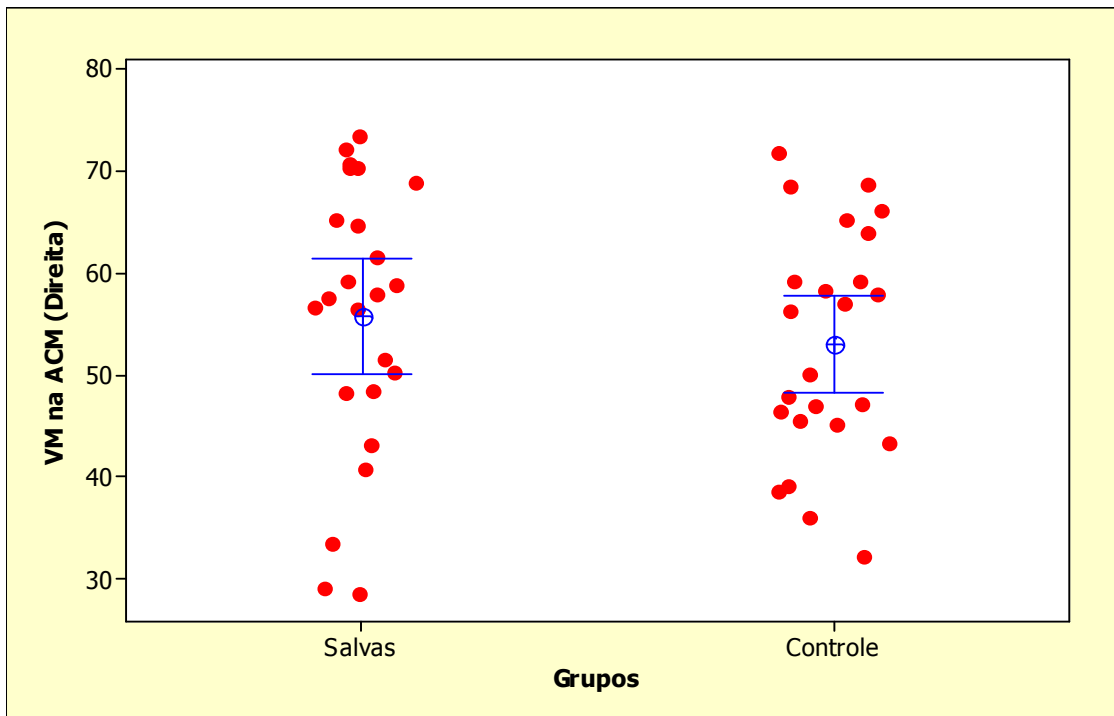


Gráfico 2 - Distribuição segundo a velocidade média de fluxo na artéria cerebral média direita. $p = 0,542$ (teste t de Student).

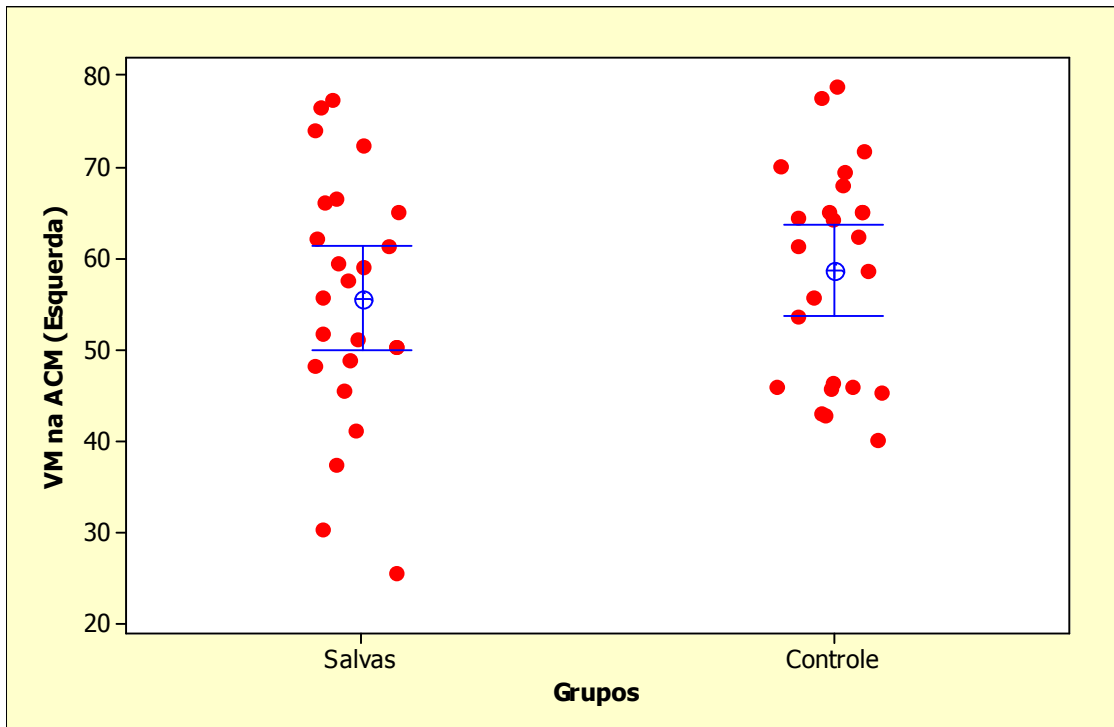


Gráfico 3 - Distribuição segundo a velocidade média de fluxo na artéria cerebral média esquerda. $p = 0,474$ (teste t de Student).

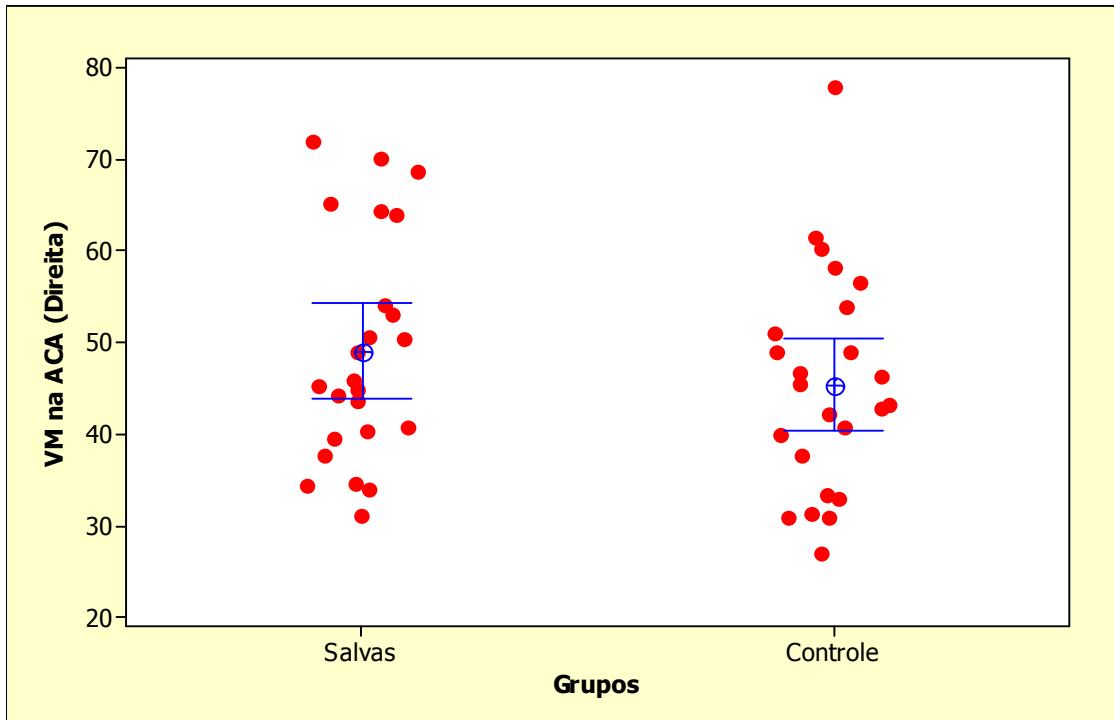


Gráfico 4 - Distribuição segundo a velocidade média de fluxo na artéria cerebral anterior direita. $p = 0,302$ (teste t de Student).

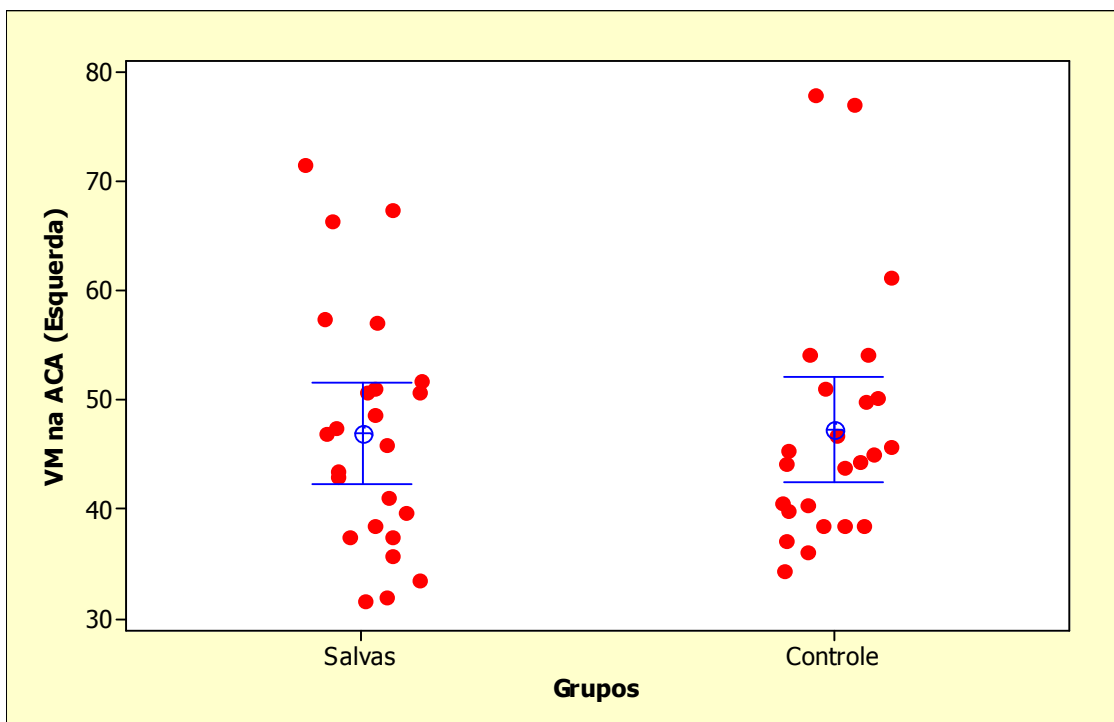


Gráfico 5 - Distribuição segundo a velocidade média de fluxo na artéria cerebral anterior esquerda. $p = 0,918$ (teste t de Student).

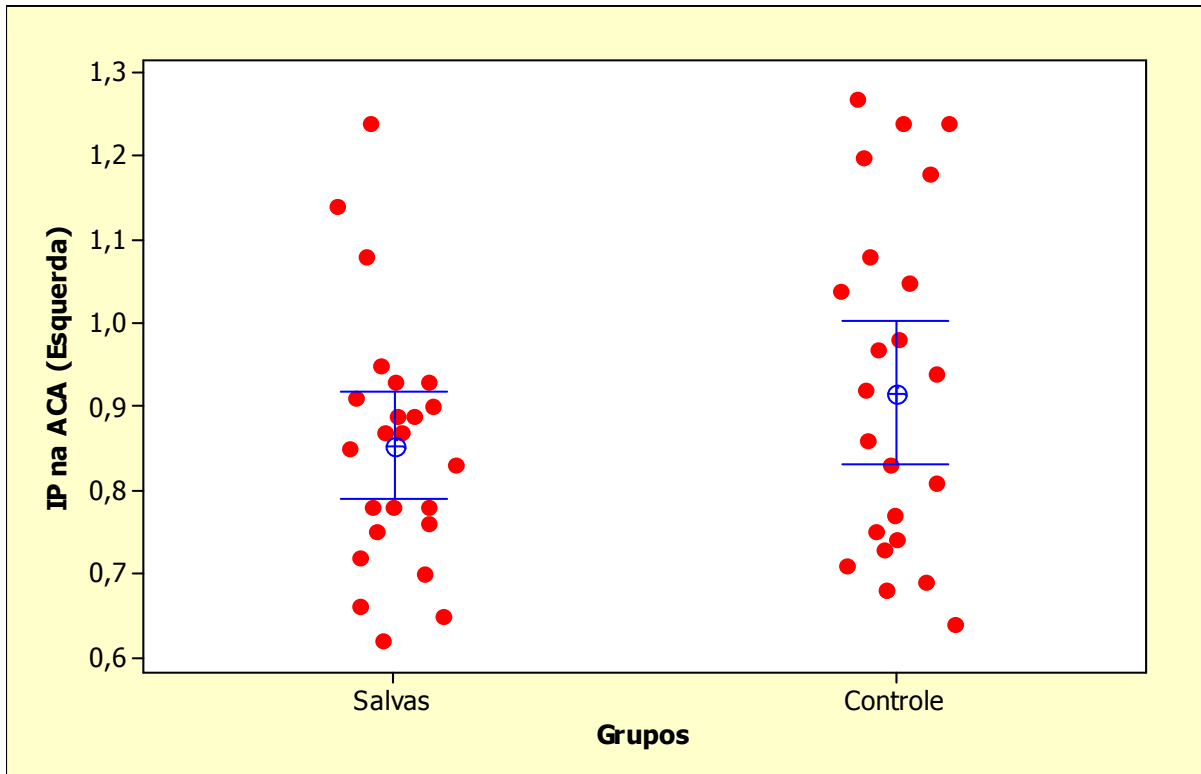


Gráfico 9 - Distribuição segundo o índice de pulsatilidade na artéria cerebral anterior esquerda.
 $p = 0,215$ (teste t de Student).

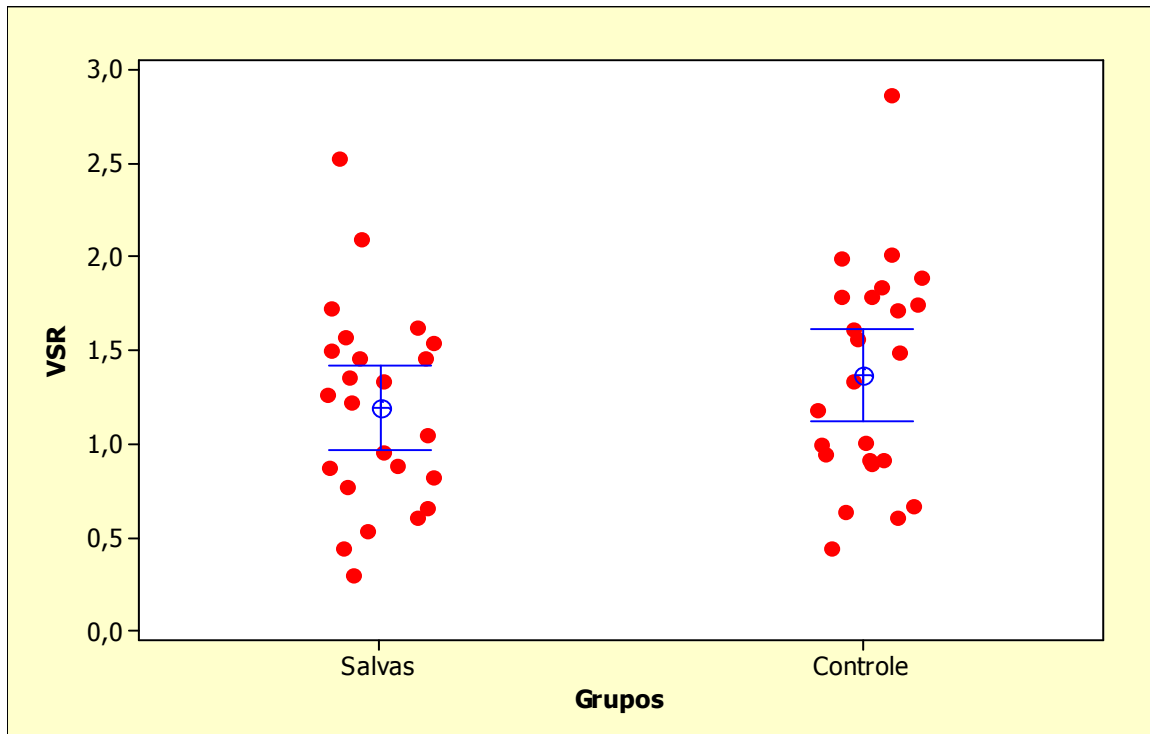


Gráfico 10 - Distribuição segundo a vasorreatividade no grupo de cefaleia em salvas e controles.
 $p = 0,542$ (teste t de Student).

4.1.7 *Shunt* Direito-Esquerdo em Idade Superior e Inferior a 50 anos

A tabela 5 demonstra o percentual de *shunt* direito-esquerdo em um subgrupo de pacientes com cefaleia em salvas e controles com idade superior e inferior a 50 anos.

Tabela 5 - Percentual de *shunt* direito-esquerdo nos pacientes com cefaleia em salvas e controles com idade superior e inferior a 50 anos.

<i>Shunt</i>	Idade (anos)									
	20 a 49					50 e mais				
	Salvas		Controles		p*	Salvas		Controles		p*
f _i	%	f _i	%	f _i		%	f _i	%		
Positivo	5	41,7	5	41,7	0,660	8	66,7	2	16,7	0,018
Negativo	7	58,3	7	58,3		4	33,3	10	83,3	
Total	12	-	12	-		12	-	12	-	

* Teste Exato de Fisher; Valor de “p” em negrito itálico indica associação ao nível de 5%.

4.1.8 Correlação tabagismo e *shunt* direito – esquerdo em pacientes com cefaleia em salvas

A tabela 6 mostra os resultados da correlação entre as variáveis *shunt* direito-esquerdo e tabagismo no grupo de pacientes com CS e no grupo controle.

Tabela 6 - Associação entre *shunt* direito-esquerdo e tabagismo no grupo de pacientes com cefaleia em salvas e controles.

<i>Shunt</i>	Grupos									
	Salvas					Controles				
	Fumante		Ñ fumante		p*	Fumante		Ñ fumante		p*
f _i	%	f _i	%	f _i		%	f _i	%		
Positivo	12	66,7	1	16,7	0,048	1	14,3	6	35,3	0,306
Negativo	6	33,3	5	83,3		6	85,7	11	64,7	
Total	18	-	6	-		7	-	17	-	

* Teste Exato de Fisher; Valor de “p” em negrito itálico indica associação ao nível de 5%.

4.2 HEMICRANIA PAROXÍSTICA, HEMICRANIA CONTÍNUA E SUNCT

4.2.1 Características Clínicas do grupo HP+HC+SUNCT

Dos dez pacientes que participaram do estudo, sete apresentavam hemicrania paroxística, dois hemicrania contínua e um SUNCT. Sete pacientes tinham dor à esquerda e três dor à direita. Oito apresentavam lacrimejamento e hiperemia conjuntival e cinco apresentavam congestão nasal. Três apresentavam rinorréia e edema palpebral ipsilateral e nove responderam a terapêutica com indometacina. O único paciente que não respondeu à indometacina foi o SUNCT incluído neste grupo.

A tabela 7 demonstra a distribuição segundo sexo e idade no grupo hemicrania paroxística, hemicrania contínua e SUNCT e no grupo controle.

Tabela 7 - Distribuição segundo a idade e o sexo dos participantes do estudo.

Variáveis (n = 48)	Grupos				Total
	HP+HC+SUNCT (n=10)		Controles (n=10)		
	f _i	%	f _i	%	
Sexo					
Feminino	7	70,0	7	70,0	14
Masculino	3	30,0	3	30,0	6
Idade					
18 --- 30	2	20,0	2	20,0	
30 --- 40	3	30,0	3	30,0	
40 --- 60	1	10,0	1	10,0	
≥ 60	4	40,0	4	40,0	
Média ± DP	48,1 ± 22,6		48,6 ± 21,7		
Amplitude	18 – 76		19 – 74		

Teste Exato de *Fisher* e Teste t de Student para comparação da média de idade entre os grupos.

4.2.2 *Shunt* direito-esquerdo no grupo HP+HC+SUNCT

A tabela 8 mostra a frequência de *shunt* direito-esquerdo no grupo HP+HC+SUNCT e no grupo controle.

Tabela 8 - Frequência de *shunt* direito-esquerdo dos participantes do estudo

<i>Shunt</i>	Grupos				Total
	HP+HC+SUNCT		Controles		
	f_i	%	f_i	%	
Positivo	6	60,0	2	20,0	8
Negativo	4	40,0	8	80,0	12
Total	10	50,0	10	50,0	20

$p = 0,085$ (Teste Exato de Fisher).

4.2.3 Avaliação da Velocidade Média de Fluxo e Índice de Pulsatilidade

Os parâmetros hemodinâmicos analisados têm seus resultados resumidos na tabela 9.

Tabela 9. Distribuição segundo a velocidade média (VM), índice de pulsatilidade (IP) nas artérias cerebrais médias e anteriores e vasorreatividade (VSR)

Indicadores	Grupos		
	HP+HC+SUNCT	Controles	p^*
	Média \pm DP	Média \pm DP	
VM na ACM (Direita)	60,03 \pm 8,90	57,93 \pm 24,46	0,802
VM na ACM (Esquerda)	53,09 \pm 14,07	62,01 \pm 18,02	0,233
VM na ACA (Direita)	47,01 \pm 7,37	49,29 \pm 11,16	0,597
VM na ACA (Esquerda)	45,27 \pm 9,33	55,99 \pm 27,48	0,258
IP na ACM (Direita)	0,97 \pm 0,28	0,89 \pm 0,19	0,467
IP na ACM (Esquerda)	0,84 \pm 0,26	0,83 \pm 0,17	0,952
IP na ACA (Direita)	0,96 \pm 0,23	0,91 \pm 0,28	0,702
IP na ACA (Esquerda)	0,93 \pm 0,21	0,89 \pm 0,16	0,595
VSR	1,19 \pm 0,41	1,22 \pm 0,43	0,879

* Teste t de Student.

5 DISCUSSÃO

O presente estudo, até onde sabemos, é o primeiro a abordar *shunt* direito-esquerdo em hemicrania paroxística, hemicrania contínua e SUNCT, e a primeira descrição brasileira da prevalência de *shunt* direito-esquerdo em pacientes com cefaleia em salvas. Embora raras tais afecções estão presentes na prática neurológica, provocando em seus portadores significativa perda de anos de trabalho e grave comprometimento da qualidade de vida.

Os resultados apresentados mostram uma alta prevalência de *shunt* direito-esquerdo em cefaleia em salvas, especialmente após os 50 anos. Além disso, os dados também apontam para uma ligação entre *shunt* direito-esquerdo e outras cefaleias trigêmino-autonômicas – hemicrania paroxística e SUNCT - assim como hemicrania contínua. Estes resultados indicam que o *shunt* direito-esquerdo pode estar relacionado de forma não específica com diferentes cefaleias primárias.

Três estudos referiram a prevalência de *shunt* direito-esquerdo em cefaleia em salvas. Finocchi e cols., utilizando Doppler Transcraniano demonstraram que *shunt* direito-esquerdo foi 2,5 vezes mais frequente em 40 pacientes com cefaleia em salvas do que em 40 controles sem cefaleia e/ou doenças cerebrovasculares (42,5% x 17,5%, $p = 0,029$) (11). Morelli e cols. mostraram, usando Doppler Transcraniano e Eco Transesofágico, que *shunt* direito-esquerdo foi significativamente mais frequente em pacientes com cefaleia em salvas do que em controles (37% x 18,3%, $p < 0,005$, $n = 30$ e 40 , respectivamente) (12). Dalla Volta e colaboradores encontraram uma prevalência de 36,8% em pacientes com cefaleia em salvas (148).

Estes estudos não referiram as diferenças na prevalência em função da idade, tabagismo e escala de sonolência de Epworth, embora os resultados globais sejam comparáveis aos nossos e àqueles obtidos para enxaqueca com aura.

Devido ao número relativamente pequeno de pacientes com hemicrania paroxística, SUNCT e hemicrania contínua, ainda não podemos fornecer dados conclusivos para este grupo de pacientes. No entanto, os resultados indicam que *shunt* direito-esquerdo também está presente em outras TACs, com tendência a ser significativo.

O questionamento quanto ao envolvimento do forame oval patente na fisiopatologia das cefaleias primárias ou não se tornou um problema intrigante. Apesar de que um resultado positivo para *shunt* direito-esquerdo, através de Doppler

transcraniano, não seja, necessariamente um forame oval patente, esta é a possibilidade mais provável (149). Em dois estudos, caso e controle usando Doppler Transcraniano, o achado de forame oval patente foi mais prevalente entre pacientes com enxaqueca com aura (111,112). Na sequência destes relatos, uma série de estudos confirma a tendência do *shunt* direito-esquerdo / forame oval patente ser mais frequente em enxaqueca (149,150). Adicionalmente, nos doentes que sofreram AVCi criptogênico, a enxaqueca foi mais frequente entre aqueles com forame oval patente (113). No entanto, o fechamento do PFO não necessariamente cessou as crises de enxaqueca (118,119).

Os estudos citados acima apresentam algumas limitações: o método utilizado para o diagnóstico, bem como os critérios diagnósticos para forame oval patente, aneurisma de septo atrial ou *shunt* direito-esquerdo não foram os mesmos, o que pode explicar a diferença de prevalência encontrada nos trabalhos. Além disso, os estudos selecionados eram pequenos, não randomizados e foram selecionados apenas dados publicados que, devido ao viés de publicação podem ter superestimado os resultados. Outro problema foi que em dois destes trabalhos nenhuma distinção foi feita entre enxaqueca com e sem aura (113,151).

Recentemente foram publicados os resultados do estudo MIST (Migraine Intervenção com STARFLEX Tecnologia), mostrando que os pacientes selecionados para fechamento do FOP não tiveram uma cessação completa dos sintomas dolorosos, quando comparados com os pacientes que foram submetidos somente à simulação do procedimento. Também não ocorreu redução de 50% na frequência das cefaleias, conforme havia sido mostrado nos resultados preliminares. No entanto, alguns problemas metodológicos foram apontados, dentre eles, alguns pacientes não utilizaram tratamento padrão para enxaqueca na dose efetiva, não sabendo se ocorreu ou não, erro na interpretação do ecocardiograma e se houve inclusão de pacientes com *shunt* pulmonar (125,126). Dados futuros, a partir de ensaios clínicos melhor desenhados e melhor executados, poderão esclarecer se o fechamento do FOP é uma opção terapêutica viável para a enxaqueca.

Relatos mostram que algumas pessoas podem até iniciar os episódios de enxaqueca depois do fechamento do forame oval patente (122). Além disso, não se sabe o porquê da enxaqueca com aura e enxaqueca sem aura diferirem neste contexto.

Existem evidências de que a Depressão Alastrante, um fenômeno neurofisiológico primeiramente descrito por Leão, participa da fisiopatologia da enxaqueca com aura (152), mas também podem ocorrer na enxaqueca sem aura (153). É possível que substâncias químicas ou vasoativas, além de microbolhas, vindas direto da circulação direita, passem através de um *shunt* direito-esquerdo e induzam as ondas da Depressão Alastrante e, finalmente levem a crises de enxaqueca em um cérebro susceptível. Outro dado interessante é que a embolia paradoxal parece ter uma tendência a ocorrer na circulação posterior, área na qual a hipoperfusão acontece durante a fase de aura.

As Cefaleias Trigêmino Autonômicas constituem um grupo separado de cefaleias primárias (4). TACs são clinicamente caracterizadas por dor unilateral, de forte intensidade, acompanhada por fenômenos autonômicos ipsilaterais como injeção conjuntival, miose e / ou lacrimejamento. A frequência de cefaleia em salvas episódica foi de 87,5% e a de cefaleia em salvas crônica foi de 12,5%, o que está de acordo com os dados da literatura. A cefaleia em salvas episódica, de acordo com diferentes autores, representa 85-90% dos casos de cefaleia em salvas, enquanto que a forma crônica responde por 10-15% (154).

Embora a cefaleia em salvas compartilhe com a enxaqueca a resposta a triptanos e metisergida, bem como ativação trigeminal como revelado por liberação ipsilateral do peptídeo relacionado ao gene da calcitonina (CGRP) (155), os mecanismos subjacentes a estas duas entidades provavelmente são distintos. Uma região no hipotálamo posterior parece estar envolvida na fisiopatologia da cefaleia em salvas (44). O fato da estimulação desta região levar a uma redução efetiva nas crises cefaleia em salvas (156) fala a favor dessa hipótese. A síndrome SUNCT, uma doença marcada por manifestações autonômicas expressivas, também tem sido relacionada com a ativação de uma região do hipotálamo posterior (73). No que concerne a hemicrania paroxística, embora compartilhe algumas características clínicas com a cefaleia em salvas, como intensidade, unilateralidade e perturbações autonômicas, essa não responde à indometacina, o que a torna distinta da hemicrania paroxística. No entanto, essa doença também parece estar associada a uma área profunda do hipotálamo (88).

Os dados indicam, portanto, que estruturas cerebrais profundas estão envolvidas no mecanismo fisiopatológico das TACs, em oposição à Depressão Alastrante cortical que ocorre na enxaqueca. Assim, se o forame oval patente aumenta a

frequência de diferentes cefaleias primárias por um elemento até então desconhecido, poderíamos sugerir as seguintes hipóteses: (a) forame oval patente não é específico para a fisiopatologia de nenhuma cefaleia primária; (b) forame oval patente pode desencadear dor de cabeça, dependendo da susceptibilidade individual, possivelmente impulsionado entre outros fatores por uma base genética. Assim, pacientes com forame oval patente e com menor limiar cortical para os mecanismos envolvidos com crises de enxaqueca teriam tendência a desenvolver enxaqueca, ao contrário dos indivíduos com predisposição cerebral profunda, que teriam tendência a desenvolver cefaleias trigêmino-autonômicas.

A casuística apresentada mostra alta frequência de história familiar para cefaleia em salvas. Russel e cols. demonstraram que a cefaleia em salvas pode ser transmitida por um gene autossômico dominante com penetrância de 0,30 -0,34 em homens e 0,17-0,21 em mulheres (157). Wilmshurst e cols. demonstraram que existe uma herança autossômica adquirida para *shunt* atrial a qual é relacionada com herança para enxaqueca com aura em várias famílias (158).

Hemicrania contínua é uma desordem atualmente não agrupada com as cefaleias trigêmino-autonômicas (4), embora ela compartilhe com a hemicrania paroxística a absoluta resposta a indometacina, sugerindo, pelo menos em parte, um mecanismo subjacente comum (159). Embora o número de pacientes testados tenha sido pequeno, os resultados indicam que esta condição também pode ser relacionada com um *shunt* direito-esquerdo.

A idade parece ser uma questão importante, na medida em que forame oval patente e susceptibilidade às diferentes cefaleias estão sendo discutidas. Um estudo utilizando autópsia constatou a presença de forame oval patente em 27,3% dos 965 corações avaliados, com uma progressiva diminuição de 34,3% nas primeiras três décadas para 20,2% na nona e décima décadas de vida (160). É possível que a hipertrofia do septo primum, que normalmente cobre o forame oval patente, e o aumento da pressão atrial esquerda que ocorre com o envelhecimento, tendam a reduzir o grau do *shunt* direito-esquerdo, o que poderia explicar a redução da prevalência de forame oval patente em pacientes mais velhos com enxaqueca (13). O presente estudo, no entanto, constatou que *shunt* direito-esquerdo torna-se ainda mais relevante na cefaleia em salvas depois dos 50 anos, ao contrário do que tem sido descrito para enxaqueca com aura. As razões para tal discrepância não são compreendidas e não se encaixam com a hipótese da hipertrofia do septo primum

e/ou aumento da pressão atrial esquerda que, normalmente, ocorre com o envelhecimento. Especulações para tentar explicar em parte o aumento da frequência de forame oval patente com a idade envolvem o fato dos pacientes com cefaleia em salvas apresentarem maior grau de hipertensão pulmonar secundária a tabagismo e/ou síndrome da apneia obstrutiva do sono, o que aumentaria a pressão no átrio direito, dificultando o fechamento do forame oval patente. Dados epidemiológicos indicam que a enxaqueca começa numa idade muito mais precoce, em comparação à cefaleia em salvas (3), o que também poderia influenciar esses valores. Por outro lado, espera-se que as consequências circulatórias relacionadas ao forame oval patente diminuam com a idade (13).

Ainda não há um entendimento fisiopatológico de como as cefaleias primárias poderiam se relacionar ao forame oval patente. Dentre as hipóteses que tentam justificar essa relação, cita-se a possibilidade de que substâncias vindas da circulação direita passem diretamente, através do *shunt* direito-esquerdo, para a circulação esquerda e cheguem ao cérebro desencadeando as diferentes cefaleias primárias (13,14), dependendo da susceptibilidade individual. Diferentes agentes têm sido considerados possíveis desencadeadores do quadro doloroso nesse contexto, como êmbolos, por exemplo. Curiosamente, têm-se relatos de que não só a enxaqueca (161), mas também a cefaleia em salvas (162), melhoram com anticoagulante oral. Por outro lado, hipóxia pode ser correlacionada tanto com a enxaqueca (163), como cefaleia em salvas (164), uma doença que pode ser tratada por inalação de oxigênio. Adicionalmente, tem-se relatado que o sangue proveniente da circulação direita pode ter um baixo teor de oxigênio e desencadear mais facilmente as crises de cefaleia em salvas em pacientes com forame oval patente (46).

Alguns estudos mostram que a velocidade média de fluxo na artéria cerebral média de pacientes com cefaleia em salvas é mais alta no lado sintomático, quando comparado com o lado não sintomático durante o período de salvas (165,166) sendo essa diferença significativa nos estudos de Dahl e cols., com 25 casos (167). Os nossos pacientes estavam fora do período de salvas e os resultados mostram que não há assimetria na velocidade média de fluxo nas artérias cerebral média e cerebral anterior quando comparados aos controles. Esses resultados estão de acordo com os de Shen (168), fora da crise, que também não mostram assimetria na velocidade média de fluxo nas artérias cerebral média e cerebral anterior. As razões

para essa diferença não são claras, talvez outras artérias estejam relacionadas à fisiopatologia da cefaleia em salvas. Os achados para hemicrania paroxística e SUNCT fora do período de crise - sem diferença significativa na velocidade média de fluxo na artéria cerebral média entre pacientes e controles - são também semelhantes aos resultados de Shen (169).

Pelas informações obtidas até o momento, parece que a dinâmica da circulação intracraniana na hemicrania paroxística, hemicrania contínua e SUNCT é semelhante ao descrito anteriormente para cefaleia em salvas. Estudos futuros, com maior número de pacientes, poderão fornecer dados para uma melhor avaliação.

A vassorreatividade avaliada através do Doppler Transcraniano vem sendo aplicada a diversas enfermidades neurológicas, especialmente as vasculares, incluindo enxaqueca e estenose carotídea (132). Estudos com Doença de Alzheimer mostraram uma diminuição na reatividade vascular e que na medida em que a doença progredia, a vassorreatividade também continuava diminuindo (170). Utilizou-se o teste de apneia voluntária para avaliar se havia modificações na vassorreatividade, observando-se que não houve diferença significativa entre o grupo com cefaleias trigêmeino-autonômicas e hemicrania contínua comparado com os controles. Resultados semelhantes foram obtidos para o índice de pulsatilidade em todas as artérias estudadas.

Esses resultados podem indicar que a teoria vascular não é capaz de explicar a fisiopatologia da dor, parecendo que as mudanças circulatórias são secundárias nas cefaleias trigêmeino-autonômicas e hemicrania contínua. Logo, teríamos um argumento a mais a favor da hipótese central para explicar a dor e os fenômenos autonômicos. Porém, deve-se ressaltar que foi realizada apenas uma medida de avaliação da vasorreatividade cerebral, através do teste de apneia voluntária. O ideal seria a realização de testes adicionais, além da vasorreatividade, para melhor avaliar a autorregulação cerebral.

A apneia do sono é mais comum em pacientes com cefaleia em salvas do que em controles (164). O alto grau de sonolência diurna, avaliado pela escala de sonolência de Epworth encontrada nos pacientes com cefaleia em salvas, serve como um parâmetro clínico essencial para suspeita diagnóstica de síndrome de apneia obstrutiva do sono, indicando que uma baixa saturação de O₂ pode ter importância nesta doença, sendo um mecanismo adicional através do qual os pacientes com *shunt* direito-esquerdo podem se tornar sintomáticos.

A associação entre cefaleia em salvas e sono é reconhecida há muitos anos, devido ao fato de as crises de cefaleia em salvas ocorrerem predominantemente durante o sono. Uma hipótese para tentar justificar essa associação seria a de que os episódios de apneia obstrutiva e/ou outras condições análogas à manobra de Valsalva, que ocorrem durante o sono, poderiam aumentar a probabilidade de microêmbolos passarem através de um *shunt* direito-esquerdo em pacientes que apresentem forame oval patente, cefaleia em salvas e apneia obstrutiva do sono (171).

Levi e cols. mostraram que o hábito de fumar se correlaciona com cefaleia em salvas (172). O presente estudo confirma essa associação. O tabagismo foi relativamente mais prevalente em pacientes com cefaleia em salvas e *shunt* direito-esquerdo, em comparação com os doentes sem *shunt* direito-esquerdo. Baseado nesses achados sugere-se que uma maior prevalência de tabagismo em doentes com *shunt* direito-esquerdo poderia facilitar a indução de crises de cefaleia em salvas, permitindo que o sangue da circulação direita, rico em gases ou com baixa saturação de O₂, por exemplo, passe para a circulação esquerda, desencadeando em cérebros predispostos o quadro doloroso.

Assim, o *shunt* direito-esquerdo, pode ter importância na fisiopatologia em algumas cefaleias, mas de forma não específica. Talvez, dependa da susceptibilidade individual a determinados fatores desencadeantes, como por exemplo, agentes circulantes ou êmbolos. Os agentes circulantes capazes de desencadear as diferentes cefaleias não puderam ser identificados a partir dos dados disponíveis. Novos estudos, envolvendo um maior número de pacientes, são necessários para abordar a questão do *shunt* direito-esquerdo nos pacientes com hemicrania contínua, hemicrania paroxística e SUNCT, definindo melhor o real papel do envolvendo um maior número de pacientes, são necessários para abordar a questão do *shunt* direito-esquerdo em diferentes cefaleias primárias.

6 CONCLUSÕES

6.1. *Shunt* direito-esquerdo foi mais frequente em pacientes com cefaleia em salvas do que no grupo controle, sendo essa diferença estatisticamente significativa.

6.2. No grupo composto por hemicrania paroxística, SUNCT e hemicrania contínua, a frequência de *shunt* direito-esquerdo foi maior do que no grupo controle, sendo essa diferença teve tendência a ser estatisticamente significativa.

6.3. O estudo da hemodinâmica intracraniana em pacientes com cefaleias trigêmino-autônômicas e hemicrania contínua comparado com o grupo controle não mostrou alterações significativas quando avaliados os seguintes parâmetros: velocidade média de fluxo e índice de pulsatilidade nas artérias cerebral média e anterior direita e esquerda, bem como a vasorreatividade medida pelo teste de apneia voluntária;

6.4. Nos pacientes com cefaleia em salvas houve uma correlação significativa para as variáveis tabagismo e sonolência excessiva diurna medida pela Escala de Sonolência de Epworth.

7 REFERÊNCIAS

1. BIGAL, M.E; LIPTOR, R.B; STEWART, W.F. The epidemiology and impact of migraine. **Current Neurology and Neuroscience Reports**, 2004, n.4, p.98-104.
2. LIPTOR, R.B; BIGAL, M. E; STEINER, T.J. et al. Classification of primary headaches. **Neurology**, 2004, n.63, p. 427 -435.
3. RASMUNSSSEN, B.K. Epidemiology of headache. **Cephalalgia**, 1995, n.15, p. 45-68.
4. HEADACHE CLASSIFICATION COMITEE OF THE INTERNATIONAL HEADACHE SOCIETY. The International Classification of Headache Disorders. **Cephalalgia**, 2004, n.24, p.1-160.
5. AD HOC COMITEE ON CLASSIFICATION OF HEADACHE. Classification of Headache. **JAMA**, 1962, n.179, p.717-718.
6. HEADACHE CLASSIFICATION COMITEE OF THE INTERNATIONAL HEADACHE SOCIETY. Classification and diagnostic criteria for headache disorders, cranial neuralgias and facial pain. **Cephalalgia**, 1988, n. 8, v.7, p.1-96.
7. RASMUNSSSEN, B.K; JENSEN, R.; SCHROLL, M et al. Epidemiology of headache in a general population: a prevalence study. **J Clin Epidemiol**, 1991, n.44, p. 1147-1157.
8. SILBERSTEIN, S.D. Migraine. **Lancet**, 2004, n.363, p. 381–391.
9. POST, M; LUERMANS, J; PLOKKER, H; BUDTS, W. Patent foramen ovale and migraine. **Catheter Cardiovasc Interv**, 2007, n.69, p. 9 –14.
10. GOADSBY, P.J; LIPTON, R.B. A review of paroxysmal hemicranias, SUNCT syndrome and other short lasting headaches with autonomic feature, including new cases. **Brain**, 1997, n.120, p.193-209.
11. FINOCCHI, C; DEL SETTE, M; ANGELI, S; RIZZI, D; GANDOLFO, C. Cluster headache and right-to-left shunt on contrast transcranial Doppler: a case-control study. **Neurology**, 2004, n. 63, v.7, p.1309-10.
12. MORELLI, N; GORI, S; CAFFORIO, G; GALLERINI, S; BALDACCI, F; ORLANDI, G; Murri, L. Prevalence of right-to-left shunt in patients with cluster headache. **J Headache Pain**, 2005, n.6, v.4, p. 244-6.
13. WILMSHURST, P; NIGHTINGALE, S. The role of cardiac and pulmonary pathology in migraine: a hypothesis. **Headache**, 2006, n.46, v.3, p.429-34.

14. PIECHOWSKI-JOZWIAK, B; DEVUYST, G; BOGOUSSLAVSKY, J. Migraine and patent foramen ovale: A residual coincidence or a pathophysiological intrigue? **Cerebrovasc Dis**, 2006, n.22, v.2-3, p.91-100.
15. KOEHLER, P.J. Prevalence of headache in Tulp's *Observationes Medicae* (1641) with a description of cluster headache. **Cephalalgia**, 1993, Oct, n.13, v.5, p.318-20.
16. MENDIZABAL, J.E; UMAÑA, E; ZWEIFLER, R.M. Cluster headache: Horton's cephalalgia revisited. **South Med J**, 1998, Jul, n.91, v.7, p.606-17.
17. ISLER, H. Episodic cluster headache from a textbook of 1745: van Swieten's classic description. **Cephalalgia**, 1993, Jun, n.13, v.3, p.172-4.
18. HORTON, B.T; MACLEAN, A.R; CRAIG, W.M. A new syndrome of vascular headache: results of treatment with histamine; preliminary report. **Proc Staff Meet Mayo Clin**, 1939, n.14, p.257-260.
19. HORTON, B.T. Histaminic cephalgia. **J Lancet**, 1952, n.72, p.92-98.
20. KUNKLE, E.C; PFEIFFER JR, J.B; WILHOIT, W.M; HAMRICK JR, L.W. Recurrent brief headache in "cluster" pattern. **Trans Am Neurol Assoc.**, 1952, n. 77, p.240-243.
21. FRIEDMAN, A.P; MIKROPOULOS, H.E. Cluster headaches. **Neurology**, 1958, Sep, n.8, v.9, p.653-63.
22. NETO, R.P.S. Quem foi Edgard Raffaelli Júnior? **Migrêneas e cefaléias**. 2006, Out./nov/dez , v.9, n.4, p.152-158.
23. BAHRA, A; MAY, A; GOADSBY, P.J. Cluster headache: a prospective clinical study with diagnostic implications. **Neurology**. 2002, feb12, n. 58, v. 3, p. 354-61.
24. MANZONI, G.C, et al. Cluster headache - clinical findings in 180 patients. **Cephalalgia**. 1983, Mar, n.3, v.1, p.21-30.
25. D'ALLESSANDRO, R; GAMBERINI, G; BENASSI, G et al. Cluster headache in the republic of San Marino. **Cephalalgia**, 1985, n. 5, p.133-136.
26. SILBERSTEIN,S.D; NIKNAM ,R; ROZEN,T.D; YOUNG, W.B. Cluster headache with aura. **Neurology**, 2000 Jan 11, n. 54, v.1, p. 219-21
27. VAN VLIET, J.A; EEKERS, P.J; HAAN, J; FERRARI, M.D. Features involved in the diagnostic delay of cluster headache. **J Neurol Neurosurg Psychiatry**, 2003 Aug, n. 74, v.8, p.1123-5.
28. TORELLI, P.; MANZONI, G.C. What predicts evolutions from episodic to chronic cluster headache? **Curr Pain Headache Rep**, 2002, v.1, p.65-70.

29. SJAASTAD, O; SJAASTAD, V. Urinary histamine excretion in migraine and cluster headache. **J Neurol**, 1977, n. 216, p.91–104.
30. EKBOM, K. Same observations on pain in cluster headache. **Headache**. 1975, n.13, p.219–225.
31. MAY, A; BAHRA, A; BÜCHEL, C; FRACKOWIAK, J; GOADSBY, P.J. PET and MRA findings in cluster headache and MRA in experimental pain. **Neurology**. 2000, n.55, p.1328-35.
32. LEONE, M; PROIETTI CECCHINI, A; FRANZINI, A et al. Lessons from 8 years' experience of hypothalamic stimulation in cluster headache. **Cephalalgia**. 2008 Jul, n.28, v.7, p.787-97.
33. KUDROW, L. Lithium prophylaxis for chronic cluster headache. **Headache**. 1977, n.17, p.15–18.
34. BUSSONE, G; SINATRA, M.G; BOIARDI, A et al (1986). Brainstem auditory evoked potentials (BAEPs) in cluster headache (CH). New aspects for a central theory. **Headache**. n.26, p.67–69.
35. SPRENGER, T; BOECKER, H; TOLLE, T.R; BUSSONE, G; MAY, A; LEONE, M. Specific hypothalamic activation during a spontaneous cluster headache attack. **Neurology**. 2004, n.62, p.516-7.
36. WEILLER, C; MAY, A; LIMMROTH, V et al. Brain stem activation in spontaneous human migraine attacks. **Nat Med**. 1995, n.1, p.658–660.
37. MAY, A; ASHBURNER, J; BUCHEL, C; MCGONIGLE, D.J; FRISTON, K.J; FRACK-OWIAK, R.S et al. Correlation between structural and functional changes in brain in an idiopathic headache syndrome. **Nat Med**. 1999, n.5, p.836–8.
38. LODI, R; PIERANGELI, G; TONON, C; CEVOLI, S; TESTA, C; BIVONA, G et al. Study of hypothalamic metabolism in cluster headache by proton MR spectroscopy. **Neurology**. 2006, n.66, p.1264–6.
39. LEONE, M; BUSSONE, G. A review of hormonal findings in cluster headache. Evidence for hypothalamic involvement. **Cephalalgia**. 1993, n.13, p.309-17.
40. AURORA, S.K. Etiology and pathogenesis of cluster headache. **Curr Pain Headache Rep**. 2002, n.6, p.71-5.
41. SJAASTA, O; RINCK, P. Cluster headache. MRI studies of cavernous sinus and base of the brain. **Headache**. 1990, n.30, p.350-1.

42. 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, n.345, p.1428–1429
43. ROBBINS, L; GOKANI, T. Precipitating factors in cluster headache: a retrospective review of 243 patients. **Headache.** 2004, n.44, p.483.
44. MAY, A; BAHRA, A; BUCHEL, C; FRACKOWIAK, RS; GOADSBY, P.J. Hypothalamic activation in cluster headache attacks. **Lancet** .1998, n.352, p. 275-8 .
45. BIGAL, M. Fisiopatologia da cefaléia em salvas. **Migraneas & Cefaléias.** jul-ago-set. 2002. p.53-55.
46. LODER, E. Cluster headache and the heart. **Curr Pain Headache Rep.** 2006 Apr, n.10, v.2, p. 42-6.
47. RUSSELL, D; STORSTEIN, L. Cluster headache: a computerized analysis of 24 h Holter ECG recordings and description of ECG rhythm disturbances. **Cephalalgia.** 1983 Jun, n.3, v.2, p.83-107.
48. COHEN, A.S; MATHARU, M.S; GOADSBY, P.J. Electrocardiographic abnormalities in patients with cluster headache on verapamil therapy. **Neurology.** 2007 Aug14, n.69, v.7, p. 668-75.
49. MANZONI, G.C. Cluster headache and lifestyle: remarks on a population of 374 male patients. **Cephalalgia.** 1999, n.19, p.88–94.
50. HANNERZ, J. Symptoms and diseases and smoking habits in female episodic cluster headache and migraine patients. **Cephalalgia.** 1997 Jun, n.17, v.4, p.499-50.
51. TORELLI, P; COLOGNO, D; CADEMARTIRI, C; MANZONI, G.C. Possible predictive factors in the evolution of episodic to chronic cluster headache.**Headache.** 2000 Nov-Dec, n.40, v.10, p.798-808.
52. CIRILLO, M; STELLATO, D; LOMBARDI, C; DE SANTO, N.G; COVELLI VOVELLI, V. Cardiovascular risk factors: positive association with hypertension **Headache.** 1999 Jun, n.39, v.6, p.409-16.
53. SAHOTA, P.K; DEXTER, J.D. Sleep and headache syndromes: a clinical review. **Headache.** 1990, n.30, p. 80-84.
54. KRUDROW, L. A possible role of the carotid body in the pathogenesis of cluster headache. **Cephalalgia.** 1983, n.3, p.241-247.

55. TASSORELLI, C; MICIELI, G; VIOTTI, E; CAVALLINI, A; NAPPI, G. The role of pO₂/pCO₂ in cluster headache pathogenesis: perspectives of the oxygen/ozone therapy. **Cephalgia** 1991, n.11, p.271-273.
56. KUDROW, L; KUDROW, D.B. Association of sustained oxyhemoglobindesaturation and onset of cluster headache attacks. **Headache**. 1990, n.30, p.474-480.
57. KUDROW, L; MCGINTY, D.J; PHILLIPS, E.R; STEVENSON, M. Sleep apnea in cluster headache. **Cephalgia** 1984, n.4, p.33-38.
58. NOBRE, M.E; LEAL, A.J; FILHO, P.M. Investigation into sleep disturbance of patients suffering from cluster headache. **Cephalgia**. 2005 Jul, n.25, v.7, p.488-92.
59. BLOCK, A.J; BOYSEN, P.G; WINNE, J.W; HUNT, C.R.R.T. Sleep apnea, hypopnea and oxygen desaturation in normal subjects. **N Engl J Med**. 1979, n.300, p.513-517.
60. CHERVIN, R.D; GUILLEMINAULT, C. Obstructive sleep apnea and related disorders. **Neurol Clin**. 1996, n.14, p.583-609.
61. FINN, L; YOUNG, T; PALTA, M; FRYBACK, D.G. Sleep-disordered breathing and self-reported general health status in the Wisconsin Sleep Cohort Study. **Sleep**. 1998 nov 1, n. 21, v.7, p.701-6.
62. ULFBERG, J; CARTER, N; TALBACK, M; EDLING, C. Headache, snoring and sleep apnoea. **J Neurol**. 1996, n.243, p.621-625.
63. JOHNS, M.W. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. **Sleep**.1991, n.14, p.540-5.
64. _____. Reliability and factor analysis of the Epworth sleepiness scale. **Sleep**. 1992, n.15, p.376-81.
65. SJAASTAD, O; SAUNTE, C; SALVESEN, R. et al. Shortlasting unilateral neuralgiform headache attacks with conjunctival injection, tearing, sweating, and rhinorrhea. **Cephalgia**. 1989, n.9, p.147-156.
66. PAREJA, J; CAMINERO, A; SJAASTAD, O. Sunct syndrome: diagnosis and treatment. **Headache**. 2003, n.43, p.306.
67. PAREJA, JA; SJAASTAD, O. Sunct syndrome: a clinical review. **Headache**. 1997, n.37, p.195-202.

68. LAIN, A.H; CAMINERO, A.B; PAREJA, J.A. Sunct syndrome; absence of refractory periods and modulation of attack duration by lengthening of the trigger stimuli. **Cephalalgia**. 2000, n.20, p.671-673.
69. MATHARU, M. S; GOADSBY, P. J. Trigeminal autonomic cephalgias. **Neurol. Neurosurg. Psychiatry**. 2002, n.72, p.19-26.
70. COHEN, A. S.; MATHARU, M.S; GOADSBY, P.J. Short-lasting unilateral neuralgiform headache attacks with conjunctival injection and tearing (SUNCT) or cranial autonomic features (SUNA)—a prospective clinical study of SUNCT and SUNA. **Brain**. 2006, n.129, p.2746–2760.
71. PAREJA, J.A; CAMINERO, A.B; SJAASTAD, O. SUNCT syndrome: diagnosis and treatment. **CNS Drugs**. 2002, n.16, p.373-383.
72. MAY, A; BAHRA, A; BUCHEL, C; TURNER, R; GOADSBY, P.J. Functional magnetic resonance imaging in spontaneous attacks of SUNCT: short-lasting neuralgiform headache with conjunctival injection and tearing. **Ann Neurol**. 1999, n.46, p.791-794.
73. SPRENGER, T; VALET, M; PLATZER, S; PFAFFENRATH, V; STEUDE, U; TOLLE, TR. Sunct: bilateral hypothalamic activation during headache attacks and resolving of symptoms after trigeminal decompression. **Pain**. 2005, n.113, p. 422-426.
74. SJAASTAD, O; DALE, I. Evidence for a new (?), treatable headache entity. **Headache**. 1974, n.14, p.105-108.
75. KUDROW, L; ESPERANÇA, P; VIJAYAN, N. Episodic paroxysmal hemicrania. **Cephalalgia**.1987, n.7, p.197-201.
76. ANTONACCI, F; SJAASTAD, O. Chronic Paroxysmal Hemicrania (CPH):a review of the clinical manifestations. **Headache**. 1989, n.29, p.648-656.
77. BOES, C.J; DODICK, D.W. Refining the clinical spectrum of chronic paroxysmal hemicrania: a review of 74 patients. **Headache**. 2002, n.42, p.699-708.
78. BOGUCKI, A; SZYMANSKA, R; BRACIAK, W. Chronic paroxysmal hemicrania: lack of pre-chronic stage. **Cephalalgia**, 1984, n.4, p.187-9.
79. PAREJA, J.A. Chronic paroxysmal hemicrania: dissociation of the pain and autonomic features. **Headache**. 1995, n.35, p.111-3.
80. SJAASTAD, O; RUSSEL, D; SAUNTE, C. Chronic paroxysmal hemicrania VIII. The sweating pattern. **Cephalalgia**. 1983, n.3, p.45-52.

81. SJAASTAD, O; SAUNTE, C; GRAHAM, J.R. Chronic paroxysmal hemicrania. 7. Mechanical precipitations of attacks: new cases and localizations of trigger points. **Cephalalgia**. 1984, n.4, p.113-118.
82. SJAASTAD, O; ANTONACI, F. Chronic paroxysmal hemicrania: A case report. Long-lasting remission in the chronic stage. **Cephalalgia** .1987, n.7, p. 203-205.
83. SJAASTAD, O. Cluster headache: the possible significance of midline structures. **Cephalalgia**. 1988, n.8, p.229-236.
84. MOSKOWITZ, M.A. Basic mechanisms in vascular headache. **Neurol Clin**. 1990,n.8, p.801-815.
85. ANTONACI, F; SANDRINI, G; DANILOV, A et al. Neurophysiological studies in chronic paroxysmal hemicrania and hemicrania continua. **Headache**. 1994, n.34, p.479-483.
86. ANTONACI, F. The sweating pattern in hemicrania continua. A comparison with chronic paroxysmal hemicrania. **Funct Neurol**. 1991, n.6, p.371-375.
87. DRUMMOND, P.D; LANCE, J.W. Pathological sweating and flushing accompanying the trigeminal lacrimal reflex in patients with cluster headache and in patients with a confirmed site of cervical sympathetic deficit. Evidence for parasympathetic cross-inervation. **Brain**. 1992, n.115, p.1429-1445.
88. MATHARU, MS; COHEN, A.S; FRACKOWIAK, R.S; GOADSBAY, P. J. Posterior hypothalamic activation in paroxysmal hemicrania. **Ann Neurol**. 2006 Mar, n.59, v.3, p. 535-45.
89. GOADSBY, P.J; EDVINSSON, L. Neuropeptide changes in a case of chronic paroxysmal hemicrania – evidence for trigemino-parasympathetic activation. **Cephalalgia**. 1996, n.16, p.448-450.
90. PESSOA, C.Q.F.G. **Efeitos da Indometacina nos níveis séricos de fator de necrose tumoral alfa em pacientes com Hemicrania paroxística e Hemicrania contínua**. Tese (mestrado). Rio de Janeiro: UFCFF, Programa de Pós Graduação de Clínica Médica – Setor de Neurologia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio de Janeiro, 2005. 70p.
91. SJAASTAD, O; SPIERINGS, E.L.H. “Hemicrania Continua”, another headache absolutely responsive to indomethacin. **Cephalalgia**. 1984, n.4, p.65-70.
92. MEDINA, J.L; DIAMOND, S. Cluster headache variant: spectrum of a new headache syndrome. **Archives of Neurology**. 1981, n.38, p.705-709.
93. BOGHAN, D; DESAULNIERS, N. Background vascular headache: relief with indomethacin. **Can J Neurol Sci**. 1983, n.10, p.270-271.

94. PERES, MFP; SILBERSTEIN, S.D; NAHMIAS, A.L et al. Hemicrania Continua is not that rare. **Neurology**. 2001, n.57, p.948-951.
95. NEWMAN, L.C; LIPTON, R.B; SOLOMON, S. Episodic paroxysmal hemicrania: 3 new cases and a review of the literature. **Headache** 1993, n.3, p.195-197.
96. SJAASTAD, O; TJORSTAD, K. Hemicrania continua: A third Norwegian case. **Cephalalgia** 1987, n.7, p.175-177.
97. WHELLER, SD; ALLEN, K.F; PUSEY, T. Is hemicrania continua a migraine variant? **Cephalalgia**. 2001, n.21, p.508.
98. ROZEN, T.D; LASH, A. Syndrome of long-lasting autonomic symptoms with hemicranias: a new indomethacin responsive headache. **Headache**. 2000, n.40, p. 483-486.
99. ANTONACI, F. Chronic paroxysmal hemicrania and hemicrania continua: orbital phlebography and MRI studies. **Headache**. 1994, n.34, p.32-34.
100. ANTONACI, F; SANDRINI, G; PUCCI, E et al. Lateralization of pain pressure threshold in cluster headache. **Cephalalgia**. 1993, n.13, v.13, p.33.
101. ANTONACI, F; SAND, T; SJAASTAD, O. Hemicrania continua and chronic paroxysmal hemicrania: a comparison of pupillometric findings. **Funct Neurol**. 1992, n.7, p.385-389.
102. MATHARU, M.S; BARTSSCH, T; WARD, N et al. Central neuromodulation in chronic migraine patients with suboccipital stimulators: a PET study. **Brain**. 2004, n.127, p.220-230.
103. BAHRA, A ; MATHARU, M.S; BUCHEL, C et al. Brainstem activation specific to migraine headache. **Lancet**. 2001, n.357, p.1016-1017.
104. MATHARU, M.S; COHEN, A.S; MCGONIGLE, D.J et al. Posterior hypothalamic and brainstem activation in hemicrania continua. **Headache**. 2004, n.44, p.747-761.
105. SOMMER, R.J. Patent foramen ovale: a primer for headache physicians. **Headache Currents**. March/april 2006, n.2, vol.3, p. 23–36.
106. LECHAT, P; MAS, J.L; LASCAULT, G; LORON, P et al. Prevalence of patent foramen ovale in patients with stroke. **N Engl J Med**. 1988, n.318, p.1148–1152.
107. WEBSTER, M.W; CHANCELLOR, A.M; SMITH, H.J; SWIFT, D.L et al. Patent foramen ovale in young stroke patients. **Lancet**. 1988, n.860, v.1, p.11–12.

108. DI TULLIO, M; SACCO, R.L; GOPAL, A; MOHR, J.P; HOMMA, S. Patent foramen ovale as a risk factor for cryptogenic stroke. **Ann Intern Med.** 1992, n.117, p.461–465.
109. RANOUX, D; COHEN, A; CABANES, L; AMARENCO, P et al. Patent foramen ovale: Is stroke due to paradoxical embolism? **Stroke.** 1993, n.24, p.31–34.
110. TORTI, S.R; BILLINGER, M; SCHWERZMANN, M; VOGEL, R et al. Risk of decompression illness among 230 divers in relation to the presence and size of patent foramen ovale. **Eur Heart J.** 2004, n.25, p.1014–1020.
111. DEL SETTE, M; ANGELI, S; LEANDRI, M; FERRIERO, G et al. Migraine with aura and right-to-left shunt on transcranial Doppler: A case-control study. **Cerebrovasc Dis.** 1998, n.8, p.327–330.
112. ANZOLA, G.P; MAGONI, M; GUINDANI, M; ROZZINI, L et al . Potential source of cerebral embolism in migraine with aura: A transcranial Doppler study. **Neurology** 1999;52:1622–1625.
113. LAMY, C; GIANNESINI, C; ZUBER, M; ARQUIZAN, C et al. Clinical and imaging findings in cryptogenic stroke patients with and without patent foramen ovale: The PFO-ASA Study. **Stroke.** 2002, n.33, p.706–711.
114. SZTAJZEL, R; GENOUD, D; ROTH, S; MERMILLOD, B et al. Patent foramen ovale, a possible cause of symptomatic migraine:A study of 74 patients with acute ischemic stroke. **Cerebrovasc Dis.** 2002, n.13, p.102–106.
115. DOMITRZ, I; MIESZKOWSKI, J; KWIECI SKI, H. The prevalence of patent foramen ovale in patients with migraine. **Neurol Neurochir Pol.** 2004, n.38, p.89–92.
116. WILMSHURST, P.T; NIGHTINGALE, S; WALSH, K.P et al. Effect on migraine of closure of cardiac right-to-left shunts to prevent recurrence of decompression illness or stroke or for haemodynamic reasons. **Lancet.** 2000, n.356, p.1648 –1651.
117. REISMAN, M; CHRISTOFFERSON, R.D; JESURUM, J; OLSEN, J.V et al. Migraine headache relief after transcatheter closure of patent foramen ovale. **J AmColl Cardiol.** 2005, n.45, p.493–495.
118. MORANDI, E; ANZOLA, G.P; ANGELI, S; MELZI, G; ONORATO, E. Transcatheter closure of patent foramen ovale: a new migraine treatment? **J Intervent Cardiol.** 2003, n.16, p.39–42.
119. SCHWERZMANN, M; WIHER, S; NEDELTCHEV, K; MATTLE, HP et al. Percutaneous closure of patent foramen ovale reduces the frequency of migraine attacks. **Neurology.** 2004, n. 62, p.1399–1401.

120. AZARBAL, B; TOBIS, J; SUH, W; CHAN, V et al. Association of interatrial shunts and migraine headaches impact of transcatheter closure. **J Am Coll Cardiol.** 2005, n.45, p.489–492.
121. MORTELMANS, K; POST, M; THIJS, V; HERROELEN, L et al. The influence of percutaneous atrial septal defect closure on the occurrence of migraine. **Eur Heart J.** 2005 March 26, p.1533–1537.
122. RODÉS-CABAU, J; MOLINA, C; SERRANO-MUNUERA, C; CASALDÁLIGA, J et al. Migraine with aura related to the percutaneous closure of an atrial septal defect. **Catheter Cardiovasc Interv.** 2003, n.60, p.540–2.
123. WILMSHURST, P.T; NIGHTINGALE, S; WALSH, K.P; MORRISON, W.L. Clopidogrel reduces migraine with aura after transcatheter closure of persistent foramen ovale and atrial septal defects. **Heart.** 2005, 91, p.1173–1175.
124. RIES, M.W; KAMPMANN, C; RUPPRECHT, H.J; HINTEREDER, G. Nickel release after implantation of the Amplatzer occluder. **Am Heart J.** 2003, n.145, p.737–741.
125. CARROL, J.D. IMigraine intervention with STARFlex technology trial. A controversial trial of migraine and patent foramen ovale closure. **Circulation.** 2008, n.117, p.1358-1360.
126. DOWSON, A; MULLEN, MJ MBBS; PEATFIELD, Richard et al. Migraine Intervention With STARFlex Technology (MIST) Trial. A Prospective, Multicenter, Double-Blind, Sham-Controlled Trial to Evaluate the Effectiveness of Patent Foramen Ovale Closure With STARFlex Septal Repair Implant to Resolve Refractory Migraine Headache. **Circulation.** 2008, n. 117, p.1397-1404.
127. AASLID, R; NEWELL, D.W. **Transcranial Doppler.** New York: Raven Press, 1992, p.1-277.
128. ZÉTOLA, V.H.Z. **Avaliação hemodinâmica em portadores de estenose de carótida com Doppler Transcraniano.** Tese (doutorado). São Paulo: USP, Programa de Pós-Graduação do serviço de Neurologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, 2003,133p.
129. DEL SETTE, M; DINIA, L; RIZZI, D; SUGO, A et al. Diagnosis of right-to-left shunt with transcranial Doppler and vertebrobasilar recording. **Stroke.** 2007 Aug, n.38, v.8, p.2254-6.
130. OLAH, L; VALIKOVICS, A; BEREZKI, D; FULESDI, B et al. Gender-related differences in acetazolamide induced cerebral vasodilatory response: a transcranial Doppler Study. **J Neuroimaging.** 2000, n.10, p.151-156.

131. KNAPPERTZ, V. A. et al. Control for carbon dioxide-related changes in flow velocity by transcranial Doppler monitoring. **J. Neuroimaging**. 1994 jul., v.4, n.3, p.137-140.
132. SILVESTRINI, M; PASQUALETTI, P; BARUFALDI, R; BARTOLINI, M et al. Cerebrovascular reactivity and cognitive decline in patients with Alzheimer disease. **Stroke**. 2006, n.37, p.1010-5.
133. RATNATUNGA, C; ADISESHIAH, M. Increase in middle cerebral artery velocity on breath-holding: a simple test of cerebral perfusion reserve. **Eur J Vasc Surg**. 1990, n.4, p.519-523 .
134. MARKUS, H.S ; HARRISON, M.J.G. Estimation of cerebrovascular reactivity using transcranial Doppler, including the use of breath-holding as the vasodilatory stimulus. **Stroke**. 1992, n.23, p.668-673.
135. MÜLLER, M; VOGES, M; PIEPGRAS, U; SCHIMRIGK, K. Assessment of cerebral vasomotor reactivity by transcranial Doppler ultrasound and breath-holding. A comparison with acetazolamide as vasodilatory stimulus. **Stroke**. 1995 Jan, n.26, v.1, p.96-100.
136. SLOAN, M.A; ALEXANDROV, A.V; TEGELER, C.H et al. Transcranial Doppler ultrasonography: report of the therapeutics and technology assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. **Neurology**. 2004, n.62, p.1468-1481.
137. ZUBER, M; CUCULI, F; OECHSLIN, E; ERNE, P. Is transesophageal echocardiography still necessary to exclude patent foramen ovale? **Scand Cardiovasc J**. 2008 Jun, n.42, v.3, p.222-5.
138. RINGELSTEIN, E.B; DROSTE, D.W; BABIKIAN, V.L; EVANS, D.H et al. Consensus on microembolus detection by TCD. International Consensus Group on Microembolus Detection. **Stroke**. 1998, n.29, p.725-9.
139. DEVUYST, G; DESPLAND, P.A; BOGOUSSLAVSKY, J; JEANRENAUD, X. Complementarity of contrast transcranial Doppler and contrast transesophageal echocardiography for the detection of patent foramen ovale in stroke patients. **Eur Neurol**. 1997, n.38, p.21-5.
140. HAMANN, G.F; SCHÄTZER-KLOTZ, D; FRÖHLIG, G; STRITTMATTER, M et al. Femoral injection of echo contrast medium may increase the sensitivity of testing for a patent foramen ovale. **Neurology**. 1998, n.50, p.1423-8.
141. DROSTE, D.W; SILLING, K; STYPMANN, J; GRUDE, M et al. Contrast transcranial Doppler ultrasound in the detection of right-to-left shunts. Time window and threshold in microbubble numbers. **Stroke**. 2000, n.31, p.1640-5.

142. VIEIRA, Sonia. **Bioestatística - Tópicos Avançados**. Rio de Janeiro: Elsevier, 21 ed., 2004.

143. JAUSS, M; ZANETTE, E. Detection of right-to-left shunt with ultrasound contrast agent and transcranial Doppler sonography. **Cerebrovasc Dis**. 2000, n.10, p.490-496.

144. KLOTZSCH, C; JANSSEN, G; BERLIT, P. Transesophageal echocardiography and contrast-TCD in the detection of a patent foramen ovale: experiences with 111 patients. **Neurology**. 1994, n.44, v.9, p.1603-618.

145. JAUSS, M; KAPS, M; KEBERLE, M; HABERBOSCH, W et al. A comparison of transesophageal echocardiography and transcranial Doppler sonography with contrast medium for detection of patent foramen ovale. **Stroke**. 1994, n.25, v.6, p.1265-7.

146. ZANETTE, E.M; MANCINI, G; DE CASTRO, S; SOLARO, M et al. Patent foramen ovale and transcranial Doppler. Comparison of different procedures. **Stroke**. 1996, n.27, v.12, p.2251-5.

147. SILVESTRINI, M; CUPINI, L.M; TROISI, E; MATTEIS, M et al. Estimation of cerebrovascular reactivity in migraine without aura. **Stroke**. 1995 Jan, n.26, v.1, p.81-3.

148. DALLA VOLTA, G; GUINDANI, M; ZAVARISE, P; GRIFFINI, S et al. Prevalence of patent foramen ovale in a large series of patients with migraine with aura, migraine without aura and cluster headache, and relationship with clinical phenotype. **J Headache Pain**. 2005, n.6, v.4, p.328-30.

149. WILMSHURST, P; NIGHTINGALE, S. Relationship between migraine and cardiac and pulmonary right-to-left shunts. **Clin Sci**. 2001, n.100, v.2, p.215-20.

150. SCHWERZMANN, M; NEDELTCHEV, K; LAGGER, F; MATTLE, HP et al. Prevalence and size of directly detected patent foramen ovale in migraine with aura. **Neurology**. 2005, n.65, v.9, p.1415-8.

151. MILHAUD, D; BOGOUSSLAVSKY, J; VAN MELLE, G; LIOT, P. Ischemic stroke and active migraine. **Neurology**. 2001, n.57, p.1805-11.

152. LAURITZEN, M. Cortical spreading depression in migraine. **Cephalalgia**. 2001, n.21, v.7, p.757-60.

153. WOODS, R.P; IACOBONI, M; MAZZIOTTA, J.C. Bilateral spreading cerebral hypoperfusion during spontaneous migraine headache. **New Engl J Med**. 1994, n.331, p.1689-1692.

154. SILVA, F. S; NETO, J.C; VALENÇA, M.M. **Cefaléia em Salvas**. Curitiba 2004.

155. GOADSBY, P.J; EDVINSSON, L. Evidence of trigeminovascular activation in man during acute cluster headache. **Cephalalgia**. 1993, n.13, p.30.
156. 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, n.52, v.5, p.1095-9.
157. RUSSELL, M.B; ANDERSSON, P.G; ISELIUS, L. Cluster headache is an inherited disorder in some families. **Headache**. 1996, n.36, v.10, p.608-12.
158. WILMSHURST, P.T; PEARSON, M.J; NIGHTINGALE, S; WALSH, K.P et al. Inheritance of persistent foramen ovale and atrial septal defects and the relation to familial migraine with aura. **Heart**. 2004, n.90, p.1315–1320.
159. PAREJA, J.A; ANTONACI, F; VINCENT, M. The hemicrania continua diagnosis. **Cephalalgia**. 2001, n.21, v.10, p. 940-6.
160. HAGEN, P.T; SCHOLZ, D.G; EDWARDS, W.D. Incidence and size of patent foramen ovale during the first 10 decades of life: an autopsy study of 965 normal hearts. **Mayo Clin Proc**. 1984, n.59, v.1, p.17-20.
161. FRAGOSO, Y.D. Reduction of migraine attacks during the use of warfarin. **Headache**. 1997, n.37, v.10, p.667-8.
162. KOWACS, P.A, PIOVESAN, E.J; DE CAMPOS, R.W; LANGE, M.C et al. Warfarin as a therapeutic option in the control of chronic cluster headache: a report of three cases. **J Headache Pain**. 2005, n.6, v.5, p. 417-9.
163. ARREGUI, A; CABRERA, J; LEON VELARDE, F; PAREDES, S et al. High prevalence of migraine in a high-altitude population. **Neurology**. 1991, n.41, p.1668-1669.
164. BUCKLE, P; KERR, P; KRYGER, M. Nocturnal cluster headache associated with sleep apnea. A case report. **Sleep**. 1993, n.16, v.5, p.487-9.
165. GAWEL, M.J; KRAJEWSKI, A. Haemodynamics in cluster headache. **Headache**. 1988, n.23, p.484-487.
166. HANNERZ, J; HELLSTROM, G; KLUM, T; WAHLGREN, N.G. Cluster headache and 'dynamite headache': blood flow velocities in the middle cerebral artery. **Cephalalgia**. 1990, n.10, p.31-38.
167. DAHL, A; RUSSELL, D; NYBERG-HANSEN, R; ROOTWEL, T. K. Cluster headache: transcranial Doppler ultrasound and rCBF studies. **Cephalalgia**. 1990, n.10, p. 87– 94.

168. SHEN, J.M; JOHNSEN H-J, J.Cluster Headache: Transcranial Doppler Assessment of DYNAMIC Cerebral Circulatory Changes During Hypocapnia and Attack. **Headache**. 1993 oct., n.9, v.33, p. 488-492.
169. SHEN, J. M. Transcranial Doppler Sonography in Chronic Paroxysmal Hemicrania. **Headache**. 1993 oct., n.9, v.33, p.461 – 513.
170. PADILLO, A. Reactividad vasomotora y enfermedad de Alzheimer. **Rev Neurol**. 2006, n.43, p.383-384.
171. BEELKE, M; ANGELI, S; DEL SETTE, M; GANDOLFO, C et al. Prevalence of patent foramen ovale in subjects with obstructive sleep apnea: a transcranial Doppler ultrasound study. **Sleep Med**. 2003, n.4, v.3, p.219-23.
172. LEVI, R; EDMAN, G.V; EKBOM, K; WALDENLIND, E. Episodic cluster headache II: high tobacco and alcohol consumption in males. **Headache**. 1992, n.32, p.184-187.

ANEXOS

8.1 ANEXO I- Classificação das Cefaleias estudadas nesse trabalho e seus critérios diagnósticos

• CEFALEIA EM SALVAS

Descrição

Crises de dor forte, estritamente unilateral, na região orbitária, supra-orbitária, temporal ou em qualquer combinação dessas áreas, durando de 15 a 180 minutos e ocorrendo desde uma vez a cada dois dias até oito vezes por dia. As crises associam-se a um ou mais dos seguintes aspectos, todos os quais ipsilaterais à dor: hiperemia conjuntival, lacrimejamento, congestão nasal, rinorreia, sudorese na fronte e na face, miose, ptose, edema palpebral. Durante as crises, a maioria dos pacientes fica inquieto ou agitado.

Critérios diagnósticos

- a. Pelo menos cinco crises preenchendo os critérios de B a D.
- b. Dor forte ou muito forte unilateral, orbitária, supraorbitária e/ou temporal durando de 15 a 180 minutos se não tratada
- c. A Cefaleia acompanha-se de pelo menos um dos seguintes:
 1. hiperemia conjuntival e/ou lacrimejamento ipsilateral
 2. congestão nasal e/ou rinorreia ipsilateral
 3. edema palpebral ipsilateral
 4. sudorese frontal e facial ipsilateral
 5. miose e/ou ptose ipsilateral
 6. sensação de inquietude ou agitação
- d. As crises têm uma frequência de uma a cada dois dias a oito por dia
- e. Não atribuída a outro transtorno

- **HEMICRANIA PAROXÍSTICA**

Descrição

Crises similares às das cefaleias em salvas quanto à dor e os sintomas e sinais associados, porém mais frequentes e de duração mais curta, que ocorrem mais comumente em mulheres e respondem de maneira absoluta à indometacina

Critérios diagnósticos

- a. Pelo menos 20 crises preenchendo os critérios B e D
- b. Crises de dor forte unilateral, orbitária, supraorbitária e/ou temporal durando de 2 a 30 minutos
- c. A cefaleia acompanha-se de pelo menos um dos seguintes:
 1. hiperemia conjuntival ipsilateral ou lacrimejamento
 2. congestão nasal ipsilateral e/ou rinorreia
 3. edema palpebral ipsilateral
 4. sudorese frontal e facial ipsilateral
 5. miose e/ou ptose ipsilateral
- d. As crises têm uma frequência superior a cinco por dia em mais da metade do tempo, ainda que períodos de menor frequência possam ocorrer
- e. As crises são completamente evitadas por doses terapêuticas de indometacina
- f. Não atribuída a outro transtorno

- **HEMICRANIA PAROXÍSTICA EPISÓDICA**

Descrição

Crises de hemicrania paroxística ocorrendo em períodos que duram de sete dias a um ano, separados por períodos sem dor que duram um mês ou mais.

Critérios diagnósticos

- a. Crises preenchendo os critérios de A a F para hemicrania paroxística
- b. Pelo menos dois períodos de crises durando de sete a 365 dias separados por períodos de remissão sem dor maior ou igual a um mês.

- **HEMICRANIA PAROXÍSTICA CRÔNICA (HPC)**

Descrição

Crises de hemicrania paroxística ocorrendo por mais de um ano sem remissão ou com remissões durando menos de um mês.

Critérios Diagnósticos

- a. Crises preenchendo os critérios de A a F para hemicrania paroxística
- b. As crises recorrem por mais que um ano sem período de remissão ou com períodos de remissão durando menos que um mês

- **CEFALEIA DE CURTA DURAÇÃO, UNILATERAL, NEURALGIFORME COM HIPEREMIA CONJUNTIVAL E LACRIMEJAMENTO (SUNCT)**

Descrição

Esta síndrome se caracteriza por crises de dor unilateral de curta duração, muito mais breve do que aquelas vistas em qualquer outra cefaleia trigêmino-autônômica e frequentemente acompanhada de lacrimejamento proeminente e vermelhidão no olho ipsilateral.

Critérios diagnósticos

- a. Pelo menos 20 crises preenchendo os critérios de B a D
- b. Crises de dor unilateral, orbitária, supraorbitária, em pontada ou pulsátil durando de cinco a 240 segundos
- c. A dor se acompanha de hiperemia conjuntival ipsilateral e lacrimejamento

- d. As crises ocorrem com frequência de três a 200 por dia
- e. Não atribuída a outros transtornos

- **HEMICRANIA CONTÍNUA**

- **Descrição**

Cefaleia persistente estritamente unilateral responsiva à indometacina.

- **Critérios diagnósticos**

- a. Cefaleia por mais de três meses preenchendo os critérios B e D
- b. Todas as características seguintes:
 - 1. dor unilateral sem mudança de lado
 - 2. diária e contínua, sem intervalos livres de dor
 - 3. intensidade moderada, porém com exacerbações para dor intensa
- c. Pelo menos uma das características autonômicas seguintes, ocorrendo durante as exacerbações e ipsilaterais a dor:
 - 1. hiperemia ocular e/ou lacrimejamento
 - 2. congestão nasal e/ou rinorréia
 - 3. ptose e/ou miose
- d. Resposta completa a doses terapêuticas de indometacina
- e. Não atribuída a outro transtorno

8.2 ANEXO II - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

AVALIAÇÃO DE *SHUNT* DIREITO-ESQUERDO ATRAVÉS DE DTC EM PACIENTES PORTADORES DE TACs

Você está sendo convidado (a) a participar, como voluntário, de um estudo que visa verificar a prevalência de “**shunt direito-esquerdo**” em pessoas que têm “**cefaleia do tipo trigÊMino-autonômicas**”. Iremos explicar agora o que são esses dois termos.

Cefaleia do tipo trigÊMino-autonômicas são o tipo de dor de cabeça com características semelhantes a essa que você tem. Neste tipo de doença, além da dor de cabeça, podem surgir anormalidades na face, tais como olhos vermelhos, lágrimas no olho do lado da dor ou entupimento no nariz.

Para entender o que é *shunt* direito-esquerdo você precisa saber que a palavra “*shunt*” significa comunicação, e que, normalmente, o sangue do nosso corpo não passa diretamente do lado direito do coração para o lado esquerdo do mesmo. Ultimamente, tem sido encontrada, em algumas pessoas com enxaqueca, a presença de **comunicação direta entre o lado direito e o esquerdo do coração**, por um orifício chamado “forame oval patente”. Não sabemos, ainda, se as pessoas que sofrem de **cefaleias do tipo trigÊMino-autonômicas** como você, apresentam este tipo de alteração no coração.

Para saber se você tem alguma “comunicação direito-esquerda” ou “shunt direito-esquerdo”, nós faremos um exame chamado Doppler Transcraniano, que se assemelha a uma ultrassonografia convencional. Durante o exame, soro comum (soro fisiológico) será injetado em uma veia na dobra do seu braço, na pequena quantidade de 9 ml, misturado com 1ml de ar , que será repetida por 3 vezes. Não há registro de risco importantes conhecidos com o uso de soro fisiológico na veia. Este é um procedimento feito rotineiramente na cardiologia durante a realização de Ecocardiograma e na Neurologia durante o Doppler Transcraniano. Além disso, soros são injetados todos os dias em milhares de pessoas em todos os hospitais sem nenhum problema.

Se eu quiser participar, o que devo fazer?

Você será instruído a comparecer por mais 2 vezes ao hospital. Durante a primeira visita, você será examinado pelo seu médico para confirmar o diagnóstico de cefaleia do tipo trigêmeino-autônômica. Confirmado o diagnóstico, marcaremos o exame de Doppler Transcraniano a ser realizado no Hospital Quinta D'Or.

Eu corro algum risco em participar do estudo?

Os riscos são pequenos, mas algumas reações podem acontecer. Você poderá, basicamente, sentir a picada da agulha ou ter algum pequeno sangramento local. Caso você tenha qualquer problema, você poderá procurar seu médico a qualquer instante, mesmo fora dos dias programados para as visitas.

Eu posso tratar minha dor de cabeça se ela vier?

Sim. Se você tiver dor de cabeça, a qualquer instante durante a realização do estudo, poderá tomar os analgésicos que estiver acostumado(a), na quantidade em que estiver habituado(a). Assim, nós asseguramos que você não terá nenhum adicional.

Quais são as vantagens em participar?

Depois do fim do estudo, você continuará a ser tratado neste hospital com a garantia de receber os cuidados a que sempre teve direito. O que nós aprendermos, no final desta pesquisa, poderá ajudar não só a você mesmo(a), como a milhares de outras pessoas que sofrem de dor de cabeça no Brasil e no mundo.

Posso sair do trabalho a qualquer instante, mesmo antes do fim?

Sim. Sua participação é inteiramente voluntária. Nós gostaríamos muito que você ficasse até o fim, mas se quiser sair do estudo nada será perguntado a você. Se quiser desistir antes do fim, você poderá continuar a ser tratado no hospital sem nenhuma diferença.

O meu nome e os meus dados serão divulgados?

Não. As informações sobre a sua doença serão estudadas juntamente com os dados dos outros pacientes sem que o seu nome seja divulgado. O Hospital garante confidencialidade, guardando o seu nome em sigilo. As regras sobre sigilo médico, vigentes no Brasil, estão asseguradas a você caso queira participar do estudo.

Meus dados só serão utilizados nesta pesquisa?

Sim. Os dados serão utilizados somente para esta pesquisa.

Haverá algum custo adicional para a minha participação no estudo?

Não. Não há despesas pessoais para o participante em qualquer fase do estudo, incluindo exames e consultas. Também não há compensação financeira para a sua participação

Se eu tiver ainda alguma dúvida, o que eu devo fazer?

Você poderá ler este termo de consentimento tantas vezes quantas quiser, pois uma cópia será deixada com você. Mas se ainda houver qualquer outra dúvida, converse com o responsável pela pesquisa no hospital. Os telefones e os locais onde ele(a) poderá ser encontrado são:

Dra Vanise C. G. Amaral
Pesquisador(a) responsável

tel 2543-2417 e 9987-5771
Telefones

sala 239 terça feira

Entendi o estudo e gostaria de participar.

_____	____/____/____	_____
Nome completo: paciente	Data	Assinatura

_____	____/____/____	_____
Nome completo : pesquisador	Data	Assinatura

8.3 ANEXO III : ESCALA DE SONOLÊNCIA DE EPWORTH

Nas situações abaixo você tem: nenhuma chance de cochilar (0), pequena chance (1), média chance (2) ou grande chance (3)?

1. Sentado lendo _____
2. Assistindo à TV _____
3. Parado num lugar público _____
4. Como passageiro de carro por uma hora _____
5. Deitado tranquilo à tarde _____
6. Conversando com alguém _____
7. Sentado após uma refeição sem álcool _____
8. Em um carro parado sob a sinaleira _____

8.4 ANEXO IV : ARTIGO CIENTÍFICO

Patent foramen ovale in trigeminal autonomic cephalalgias and hemicrania continua: a non-specific occurrence?

Vanise Amaral MD¹, Gabriel R de Freitas MD, PhD², Bruno C. B. Rodrigues MD², Daniel de H. Christoph MD³, Carlos A. de Pinho MD², Cristiana de Faria P. Góes MD⁴, Maurice B Vincent MD, PhD⁵

Institutional Affiliation:

¹Post-graduation student, ⁴Neurologist, and ⁵Professor of Neurology, Hospital Universitário Clementino Fraga Filho, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Brazil.

²Neurologist, and ³Neurosonologist, Hospital Quinta D'Or, Rio de Janeiro, Brazil.

Conflict of interest: none

Corresponding author:

Maurice Vincent

Avenida das Américas, 1155/504

CEP 22631-000 Rio de Janeiro, Brazil

Phone: (+5521)24913678

Fax: (+5521)24943678

e-mail: vincent@ufrj.br

Abstract

Patent foramen ovale (PFO), a relatively common abnormality in adults, has been associated with migraine. Few studies also linked PFO with cluster headache (CH). To verify whether right-to-left shunt (RLS) is related to headaches other than migraine and CH, we used transcranial Doppler following microbubbles injection to detect shunts in 24 CH, 7 paroxysmal hemicrania (PH), one SUNCT, two hemicrania continua (HC) patients; and 34 matched controls. RLS was significantly more frequent in CH than in controls (54% vs. 25%, $p = 0.03$), particularly above the age of 50. In the HC+PH+SUNCT group, RLS was found in 6 patients and in 2 controls ($p=0.08$). Smoking as well as the Epworth Sleepiness Scale correlated significantly with CH, smoking being more frequent in patients with RLS. PFO may be non-specifically related to trigeminal autonomic cephalalgias and HC. The headache phenotype in PFO patients probably depends on individual susceptibility to circulating trigger factors.

Key Words: Patent Foramen Ovale, Right-to-Left Shunt, Cluster Headache, Paroxysmal Hemicrania, migraine, SUNCT, Hemicrania Continua

Resumo

Foramen Oval Patente em Cefaleias trigêmimo-autonômicas (TACS) e Hemicrania contínua: uma ocorrência não específica?

Forame oval patente (FOP), uma anormalidade cardíaca relativamente comum em adultos, tem sido associada com enxaqueca. Poucos estudos relacionam FOP com cefaleias trigêmimo- autonômicas (TACs). O Doppler Transcraniano (DTC) foi realizado para detecção de SDE em 24 paciente com cefaleia em salvas (CS), 7 hemicrania paroxística (HP), 1 com SUNCT, 2 com hemicrania continua (HC) e 34

controles. SDE foi mais freqüente nos pacientes com CS do que nos controles (54% x 25% $p= 0,03$), particularmente acima de 50 anos. No grupo HP+HC+SUNCT SDE foi encontrado em seis pacientes e 2 controles ($p = 0.08$). O hábito de fumar bem como sonolência excessiva diurna, avaliada através da Escala de Sonolência de Epworth foram mais freqüentes em paciente com CS do que em controles. FOP pode ter importância na fisiopatologia das TACs e HC, mas de forma não específica, talvez, dependa da susceptibilidade individual a determinados fatores desencadeantes.

Palavras chave: Foramen oval patente, *Shunt* direito-esquerdo, Cefaleia em Salvas, Hemicrania paroxística, enxaqueca, SUNCT, Hemicrania Continua

Introduction

The patent foramen ovale (PFO), a communication between the right and left atria, is present in around 27% of the normal adult population ^{1,2}. Although the atrial left mean pressure is mostly higher than the mean pressure at the opposite side, right-to-left shunting (RLS) may occur in these patients during transient reversals of the pressure gradient, specially with Valsalva manoeuvre and diseases leading to increased pulmonary vascular resistance ³. PFO has been involved with varying conditions such as paradoxical embolism ⁴⁻⁶, diving decompression syndromes ⁷, and recently, high-altitude pulmonary oedema ⁸.

Migraine is one of the most frequent primary headaches ⁹. PFO has been found to be associated with migraine with aura but not migraine without aura ¹⁰, although controversy remains on the actual role of this disorder in migraine pathophysiology ¹¹. A relatively higher PFO rate was also found in cluster headache ¹²⁻¹⁵, a distinct primary head pain disorder, suggesting that RLS could facilitate headaches in a non-specific way. However, it remains unknown whether PFO is also significantly more prevalent in other primary headaches, and what the role of this abnormality in headache pathophysiology really is. To test the hypothesis that PFO prevalence may be of importance beyond the context of migraine and is not specifically related to a particular type of primary headache, we used transcranial Doppler to collect evidence of RLS in cluster headache (CH), paroxysmal hemicrania (PH), short lasting, unilateral neuralgiform headache attacks with conjunctival injection and tearing (SUNCT), and hemicrania continua (HC) patients, as compared to headache-free controls.

Patients and Methods

This study was approved by the University Hospital Ethics Committee at UFRJ, Rio de Janeiro (protocol 108/06). Consecutive patients suffering from cluster headache (CH; n=24); paroxysmal hemicrania (PH; n=7); Short-lasting, unilateral neuralgiform headache attacks with conjunctival injection and tearing (SUNCT; n=1), and hemicrania continua (HC; n=2) were studied, as well as 34 controls, matched for age (± 5 years) and sex. Among 41 eligible patients, 5 refused participating in the study, and two were excluded due to venous puncture difficulties. Among the initial 38 controls, two were removed because of insonation trouble and two due to age and sex incompatibility. Controls were selected among the hospital personnel provided they had no history of trigeminal autonomic cephalalgias (TACs), HC or other primary headaches. TACs and HC patients were diagnosed according to the IHS 2004 criteria. They should suffer neither from co-morbid headaches nor other neurological and/or systemic diseases. None of the participants had a history of lung disease, previous thromboembolic events or other disorder potentially associated with abnormal right atrial pressure.

The Epworth sleepiness scale (ESS), an easy-to-administer questionnaire that allows objective sleepiness assessment, and smoking habits were analysed and correlated with the diagnoses and the presence of PFO. ESS values ≥ 11 are associated with sleep disturbances, including the obstructive sleep apnea syndrome¹⁶.

Examinations were performed by 1-3 physicians, being one not blind for the diagnosis. Patient selection and diagnoses were performed by an independent neurologist. A transcranial Doppler (TCD) device (EME-Nicolet, TC-22, Bristol, Great-Britain) was used to assess the presence of RLS. The microbubbles (MB) contrast

agent, prepared by alternately forcing the exchange of 9 mL isotonic saline solution and 1 mL room air between syringes through a three-way stopcock, was injected as a bolus through a 18-gauge needle inserted into the right cubital vein. Insonation of the right middle cerebral artery (MCA) was performed for MB detection in basal conditions and repeated three times, each of them following a 10 s lasting Valsalva maneuver (VM), performed 5 s after contrast injection. In order to prevent possible air embolism, VM was not performed in case of massive MB detection in the basal condition ('curtain pattern'). A four-level categorization was accepted according to MB appearance in the TCD spectrum: (a) no MB occurrence; (b) 1–20 MB; (c) >20 MB, with no curtain effect (shower); and (d) curtain effect, when a single MB cannot be recognized out from the background. The VM strength was controlled by the peak flow velocity of the Doppler curve. The time when the first MB appeared at the MCA level was recorded ¹⁷. According to Jauss and Zanette, a general agreement for a cutoff interval for RLS detection does not exist; therefore, a wide range from six heartbeats ¹⁸ to 25 s for Echovist ¹⁹ and 22 s for agitated saline solution has been applied ²⁰. RLS was considered if at least one MB was recorded within 22 s, at either rest or following VM ¹⁷.

Data were analyzed with Epi-Info 3.5.1 for Windows. Fisher's exact, chi-square and t-tests were employed for statistical comparisons. Since differences in PFO prevalence above and below 50 years of age seemed to emerge, analyses were also performed using an arbitrary cut-off at this point. A two-sided p value of less than 0.05 was considered significant. Data are shown as mean \pm SD.

Results

Twenty-four CH ($46,8 \pm 13,7$ y-o, 91,7% males. Paired controls: 46.7 ± 14.3 y-o); 7 PH (53.2 ± 23.5 y-o, 1 male), two HC (20 y-o, female and 35 y-o, male) and 1 SUNCT (54 y-o, male) patients have been examined. Due to the relatively small number of patients, PH+SUNCT+HC subjects were analyzed as a group ($n=10$, $48.1 \pm 22,6$ y-o, 70% female. Paired controls: $48.6 \pm 21,7$ y-o).

RLS were significantly more frequent in CH patients (54,2%) than in controls (25%, $p=0.03$). This difference was particularly significant above the age of 50 (CH: 66% vs controls: 16%. $p=0.018$). Following Valsalva maneuver, CH presented no shunt; 1-10 MB; > 10 MB but no curtain; and curtain effect in respectively 45,8%, 25%, 16,7% and 12,5% of the subjects (Table 1). Figure 1 depicts the subtypes of TCD recordings for the two CH age subgroups, below and after 50 years.

The frequency of RLS was also higher in the HC+PH+SUNCT group (60%) as compared to controls (20%), however, these differences were not statistically significant.

We found no statistically significant differences comparing the mean flow velocity - in middle cerebral artery (MCA right and left), anterior cerebral artery (ACA right and left) - the pulsatility index (PI) and the cerebrovascular reactivity between CH patients and controls. Similar findings were observed for HC+PH+SUNCT.

Smoking was significantly more frequent in CH patients (75%) than in controls (29.2%, $p=0.001$). This habit did not vary according to age in this group but was more prevalent among CH patients with RLS (66,6%) than CH patients without RLS (33,4% $p=0,04$).

Sleepiness was more prevalent in CH (59,1%) according to the ESS than controls (20,8%, $p=0.008$).

Discussion

We report a significantly higher prevalence of RLS in CH, especially after the age of 50. Besides, data also point to a link between RLS and other trigeminal autonomic cephalalgias - PH and SUNCT - as well as HC. These results indicate that RLS may be non-specifically linked to distinct primary headaches.

Three studies have reported on RLS in CH. Finocchi et al. used TCD to demonstrate that RLS was 2.5 times more frequent in 40 CH patients than 40 headache and cerebrovascular diseases-free controls (42.5% vs. 17.5%, $p=0.029$)¹³. Morelli et al. showed using TCD and transoesophageal echocardiography that RLS was significantly more frequent in CH than controls (37% vs. 18.3%, $p<0.005$, $n=30$ and 40 , respectively)¹⁴. Dalla Volta et al. found 14 PFO among CH patients (36,8%)¹². These previous studies did not report on RLS prevalence differences according to age, although their overall RLS preponderances are comparable to ours and those obtained for migraine without aura. The present study is the first to address RLS in PH, SUNCT and HC. Due to the relative small number of PH, SUNCT and HC patients, a conclusive figure cannot be obtained yet for such diseases separately. However, data may indicate that PFO is also present in these other TACs.

The matter as whether PFO is implicated in the pathophysiology of primary headaches or not has become a puzzling issue. Although a positive TCD result for RLS does not necessarily indicate a PFO, this is the most probable possibility². In two case control studies using TCD, PFO was initially found to be more prevalent among migraine with aura, but not migraine without aura^{21, 22}. Following these reports, a series of studies confirmed the tendency of RLS / PFO to be more frequent in migraineurs^{2, 23, 24}. In patients who suffered cryptogenic ischemic strokes, migraine

was significantly more frequent among those with PFO ²⁵. PFO closure, however, does not necessarily stop migraine attacks ²⁶. According to the results of the MIST (Migraine Intervention with STARFLEX Technology) trial, PFO closure in migraineurs did not reach statistical significance for both the primary (complete cessation of migraines) and secondary (a 50% reduction in migraine days) end-points ²⁷. The study is likely to influence the design of current trials of PFO closure and migraine, leading to longer follow-up periods and more realistic endpoints. Some individuals may even start their migraine episodes after a PFO closure ^{28, 29}. It also remains to be explained why migraine with aura and migraine without aura differ in this context.

Existing evidence strongly indicates that Spreading Depression (SD), a neurophysiological phenomenon firstly described by Leão, underlies migraine aura ³⁰, but may also occur in migraine without aura ^{31, 32}. Various recordings obtained with different techniques reinforce the role of SD in migraine ³¹⁻³⁷. Besides, distinct migraine preventive medications share the SD-inhibiting capability ³⁸. It is possible that right circulation originated eliciting elements induce SD waves ultimately leading to migraine attacks after reaching a susceptible brain.

Trigeminal autonomic cephalalgias (TACs) constitute a separate primary headache disorders group ³⁹. TACs characteristically result in unilateral, mostly intense headache accompanied by ipsilateral autonomic phenomena such as conjunctival injection, myosis and/or tearing. Although CH shares with migraine the response to triptans and methysergide, as well as trigeminal activation as revealed by ipsilateral calcitonin-gene related peptide (CGRP) release ⁴⁰, the mechanisms behind these two entities are most probably distinct. A region at the posterior hypothalamus vicinity seems to be involved in the pathophysiology of CH ⁴¹. The fact that stimulation of this

area proved to effectively reduce CH attacks ⁴² speaks in favour of this role. SUNCT, a disease marked by expressive autonomic manifestations, has also been related to activation of a posterior hypothalamic region ^{43, 44}. PH, although sharing several clinical traits with CH such as intensity, unilaterality and autonomic disturbances, does respond to indomethacin, a fundamental distinction between the two disorders. Nevertheless, this disease also seems to be linked to a deep hypothalamic area ⁴⁵. Data indicate therefore that the mechanisms behind TACs predisposition may involve deep cerebral structures, as opposed to cortical SD susceptibility in migraine. Thus, if PFO does increase the frequency of different primary headache disorders by a circulating hitherto unknown element, the conclusions may be that (a) PFO is not specific for the pathophysiology of primary headaches in general and (b) PFO-triggered headaches may depend on the individual susceptibility, possibly driven among other factors by genetic backgrounds. Thus, PFO patients with lower cortical threshold for the mechanisms involved with migraine attacks would tend develop migraine, contrary to individuals with deep brain predisposition to TACs.

HC ⁴⁶ is a disorder currently not grouped together with TACs ³⁹, although it shares with PH the absolute indomethacin effect, suggesting at least a partially common underlying mechanism. Although few patients have been tested so far, results indicate that this condition may also be related to RLS.

Age seems to be important issues as far as PFO and headache susceptibility are concerned. An autopsy study found PFO in 27.3% of 965 hearts, with a progressive decline from 34.3% in the first three decades to 20.2% in the ninth and tenth decades of life ¹. It is possible that the stiffening of the septum primum that normally covers the PFO and the increase in left atrial pressure that occurs with age both tend to reduce

the degree of RLS, which could explain the relatively reduced prevalence of PFO in older migraine patients⁴⁷. The present study, however, found that RLS becomes even more relevant in CH after the age of 50, contrary to what has been described for migraine with aura. The reasons for such discrepancy are not understood and do not fit with the age related septum primum stiffening / left atrial pressure hypothesis. Speculatively, the age-related PFO frequency increase in cluster headache could be related to a relatively higher right atrium pressure secondary to tabagism and/or sleep apnoea, both frequent in CH, leading to a delay in PFO closure. Epidemiological data indicate that migraine starts at a much earlier age as compared to CH⁴⁸, which could influence these figures too. On the other hand, the role of PFO in determining circulatory consequences should be expected to decrease with age⁴⁷.

The reasons why primary headaches could possibly be related to PFO remain a matter of speculation. Triggering substances putatively reaching the brain after getting into the left circulation from the pulmonary bed are attractive as a pathophysiological hypothesis^{47, 49}. There are different candidates as trigger factors in this context. Emboli are naturally a possibility. Interestingly enough, not only migraine^{50, 51}, but also CH^{52, 53}, have been reported to improve following oral anticoagulant treatment. On the other hand, hypoxia may be linked somehow to migraine⁵⁴⁻⁵⁷ as well as CH⁵⁸, a disorder that may be treated by oxygen inhalation. Since blood bypassing the lungs may have a lower oxygen content, cluster attacks could be triggered more easily in PFO patients¹⁵.

The association between CH and sleep has long been recognized because of the attack predilection for nocturnal sleep periods. A PFO implies the likelihood of microembolic passage also during nocturnal sleep in the case of obstructive apneas or other conditions mimicking the Valsalva maneuver⁵⁹.

The higher degree of sleepiness in CH subjects, an essential issue for obstructive sleep apnea syndrome diagnosis, indicate that low O₂ saturation may be of importance in this disease.

Smoking has been correlated with CH for a long time ⁶⁰. The present study confirms this association.

The smoking habit was relatively more prevalent in CH patients with RLS as compared to patients without RLS. Since CH may be triggered by low O₂ saturation ⁶¹, the higher prevalence of smoking in RLS positive CH patients, suggests that a PFO would facilitate the induction of attacks by enabling the right-to-left passage of triggering gases that would reach the predisposed brain at higher rates.

In conclusion, based on the present findings, RLS may be of importance for headache pathophysiology in a non-specific way, perhaps depending on the type of individual susceptibility to headache. The circulating trigger factor(s) cannot be identified from the available data. Further studies involving a larger number of patients are necessary to address the issue of RLS in HC, SUNCT and PH, and better establish the actual role of RLS in different primary headaches.

References

1. Hagen PT, Scholz DG, Edwards WD. Incidence and size of patent foramen ovale during the first 10 decades of life: an autopsy study of 965 normal hearts. *Mayo Clin Proc.* 1984 Jan;59:17-20.
2. Wilmschurst P, Nightingale S. Relationship between migraine and cardiac and pulmonary right-to-left shunts. *Clin Sci (Lond).* 2001 Feb;100:215-220.
3. Zanchetta M, Rigatelli G, Ho SY. A mystery featuring right-to-left shunting despite normal intracardiac pressure. *Chest.* 2005 Aug;128:998-1002.
4. Di Tullio M, Sacco RL, Gopal A, Mohr JP, Homma S. Patent foramen ovale as a risk factor for cryptogenic stroke. *Ann Intern Med.* 1992 Sep 15;117:461-465.
5. Bogousslavsky J, Cachin C, Regli F, Despland PA, Van Melle G, Kappenberger L. Cardiac sources of embolism and cerebral infarction--clinical consequences and vascular concomitants: the Lausanne Stroke Registry. *Neurology.* 1991 Jun;41:855-859.
6. Casaubon L, McLaughlin P, Webb G, Yeo E, Merker D, Jaigobin C. Recurrent stroke/TIA in cryptogenic stroke patients with patent foramen ovale. *Can J Neurol Sci.* 2007 Feb;34:74-80.
7. Germonpre P. Patent foramen ovale and diving. *Cardiol Clin.* 2005 Feb;23:97-104.
8. Allemann Y, Hutter D, Lipp E, Sartori C, Duplain H, Egli M, Cook S, Scherrer U, Seiler C. Patent foramen ovale and high-altitude pulmonary edema. *JAMA.* 2006 Dec 27;296:2954-2958.
9. Lipton RB, Bigal ME. The epidemiology of migraine. *Am J Med.* 2005 Mar;118 Suppl 1:3S-10S.
10. Post MC, Luermans JG, Plokker HW, Budts W. Patent foramen ovale and migraine. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2007 Jan;69:9-14.
11. Bousser MG. Foramen ovale perméable et migraine. *Rev Neurol (Paris).* 2007 Jan;163:17-25.
12. Dalla Volta G, Guindani M, Zavarise P, Griffini S, Pezzini A, Padovani A. Prevalence of patent foramen ovale in a large series of patients with migraine with aura, migraine without aura and cluster headache, and relationship with clinical phenotype. *J Headache Pain.* 2005 Sep;6:328-330.
13. Finocchi C, Del Sette M, Angeli S, Rizzi D, Gandolfo C. Cluster headache and right-to-left shunt on contrast transcranial Doppler: a case-control study. *Neurology.* 2004 Oct 12;63:1309-1310.

14. Morelli N, Gori S, Cafforio G, Gallerini S, Baldacci F, Orlandi G, Murri L. Prevalence of right-to-left shunt in patients with cluster headache. *J Headache Pain*. 2005 Sep;6:244-246.
15. Loder E. Cluster headache and the heart. *Curr Pain Headache Rep*. 2006 Apr;10:142-146.
16. Johns MW. Reliability and factor analysis of the Epworth Sleepiness Scale. *Sleep*. 1992 Aug;15:376-381.
17. Jauss M, Zanette E. Detection of right-to-left shunt with ultrasound contrast agent and transcranial Doppler sonography. *Cerebrovasc Dis*. 2000 Nov-Dec;10:490-496.
18. Klotzsch C, Janssen G, Berlit P. Transesophageal echocardiography and contrast-TCD in the detection of a patent foramen ovale: experiences with 111 patients. *Neurology*. 1994 Sep;44:1603-1606.
19. Jauss M, Kaps M, Keberle M, Haberbosch W, Dorndorf W. A comparison of transesophageal echocardiography and transcranial Doppler sonography with contrast medium for detection of patent foramen ovale. *Stroke*. 1994 Jun;25:1265-1267.
20. Zanette EM, Mancini G, De Castro S, Solaro M, Cartoni D, Chiarotti F. Patent foramen ovale and transcranial Doppler. Comparison of different procedures. *Stroke*. 1996 Dec;27:2251-2255.
21. Del Sette M, Angeli S, Leandri M, Ferriero G, Bruzzone GL, Finocchi C, Gandolfo C. Migraine with aura and right-to-left shunt on transcranial Doppler: a case-control study. *Cerebrovasc Dis*. 1998 Nov-Dec;8:327-330.
22. Anzola GP, Magoni M, Guindani M, Rozzini L, Dalla Volta G. Potential source of cerebral embolism in migraine with aura: a transcranial Doppler study. *Neurology*. 1999 May 12;52:1622-1625.
23. Wilmschurst P, Pearson M, Nightingale S. Re-evaluation of the relationship between migraine and persistent foramen ovale and other right-to-left shunts. *Clin Sci (Lond)*. 2005 Apr;108:365-367.
24. Schwerzmann M, Nedeltchev K, Lagger F, Mattle HP, Windecker S, Meier B, Seiler C. Prevalence and size of directly detected patent foramen ovale in migraine with aura. *Neurology*. 2005 Nov 8;65:1415-1418.
25. Lamy C, Giannesini C, Zuber M, Arquizan C, Meder JF, Trystram D, Coste J, Mas JL. Clinical and imaging findings in cryptogenic stroke patients with and without patent foramen ovale: the PFO-ASA Study. *Atrial Septal Aneurysm. Stroke*. 2002 Mar;33:706-711.
26. Tepper SJ, Cleves C, Taylor FR. Patent foramen ovale and migraine: association, causation, and implications of clinical trials. *Curr Pain Headache Rep*. 2009 Jun;13:221-226.

27. Wilmshurst P, editor. A prospective, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial to evaluate the efficacy of patent foramen ovale closure with the STARFlex® septal repair implant to prevent refractory migraine headaches: The MIST Trial. American College of Cardiology 55th Annual Scientific Session; 2006 March 11 - 14, 2006; Atlanta, USA.
28. Rodes-Cabau J, Molina C, Serrano-Munuera C, Casaldaliga J, Alvarez-Sabin J, Evangelista A, Soler-Soler J. Migraine with aura related to the percutaneous closure of an atrial septal defect. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2003 Dec;60:540-542.
29. Mortelmans K, Post M, Thijs V, Herroelen L, Budts W. The influence of percutaneous atrial septal defect closure on the occurrence of migraine. *Eur Heart J.* 2005 Aug;26:1533-1537.
30. Lauritzen M. Cortical spreading depression in migraine. *Cephalalgia.* 2001 Sep;21:757-760.
31. Woods RP, Iacoboni M, Mazziotta JC. Bilateral spreading cerebral hypoperfusion during spontaneous migraine headache. *New Engl J Med.* 1994;331:1689-1692.
32. Cao Y, Welch KM, Aurora S, Vikingstad EM. Functional MRI-BOLD of visually triggered headache in patients with migraine. *Arch Neurol.* 1999;56:548-554.
33. Welch KM, Barkley GL, Ramadan NM, D'Andrea G. NMR spectroscopic and magnetoencephalographic studies in migraine with aura: support for the spreading depression hypothesis. *Pathol Biol (Paris).* 1992 Apr;40:349-354.
34. Aurora SK, Welch KM. Migraine: imaging the aura. *Curr Opin Neurol.* 2000 Jun;13:273-276.
35. Hadjikhani N, Sanchez Del Rio M, Wu O, Schwartz D, Bakker D, Fischl B, Kwong KK, Cutrer FM, Rosen BR, Tootell RB, Sorensen AG, Moskowitz MA. Mechanisms of migraine aura revealed by functional MRI in human visual cortex. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2001 Apr 10;98:4687-4692.
36. Mayevsky A, Doron A, Manor T, Meilin S, Zarchin N, Ouaknine GE. Cortical spreading depression recorded from the human brain using a multiparametric monitoring system. *Brain Research.* 1996;740:268-274.
37. Avoli M, Drapeau C, Louvel J, Pumain R, Oliver A, Villemure J-G. Epileptiform activity induced by low extracellular magnesium in the human cortex maintained in vitro. *Ann Neurol.* 1991;30:589-596.
38. Ayata C, Jin H, Kudo C, Dalkara T, Moskowitz MA. Suppression of cortical spreading depression in migraine prophylaxis. *Ann Neurol.* 2006 Jan 31;59:652-661.
39. Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society. The International Classification of Headache Disorders. *Cephalalgia.* 2004;24.

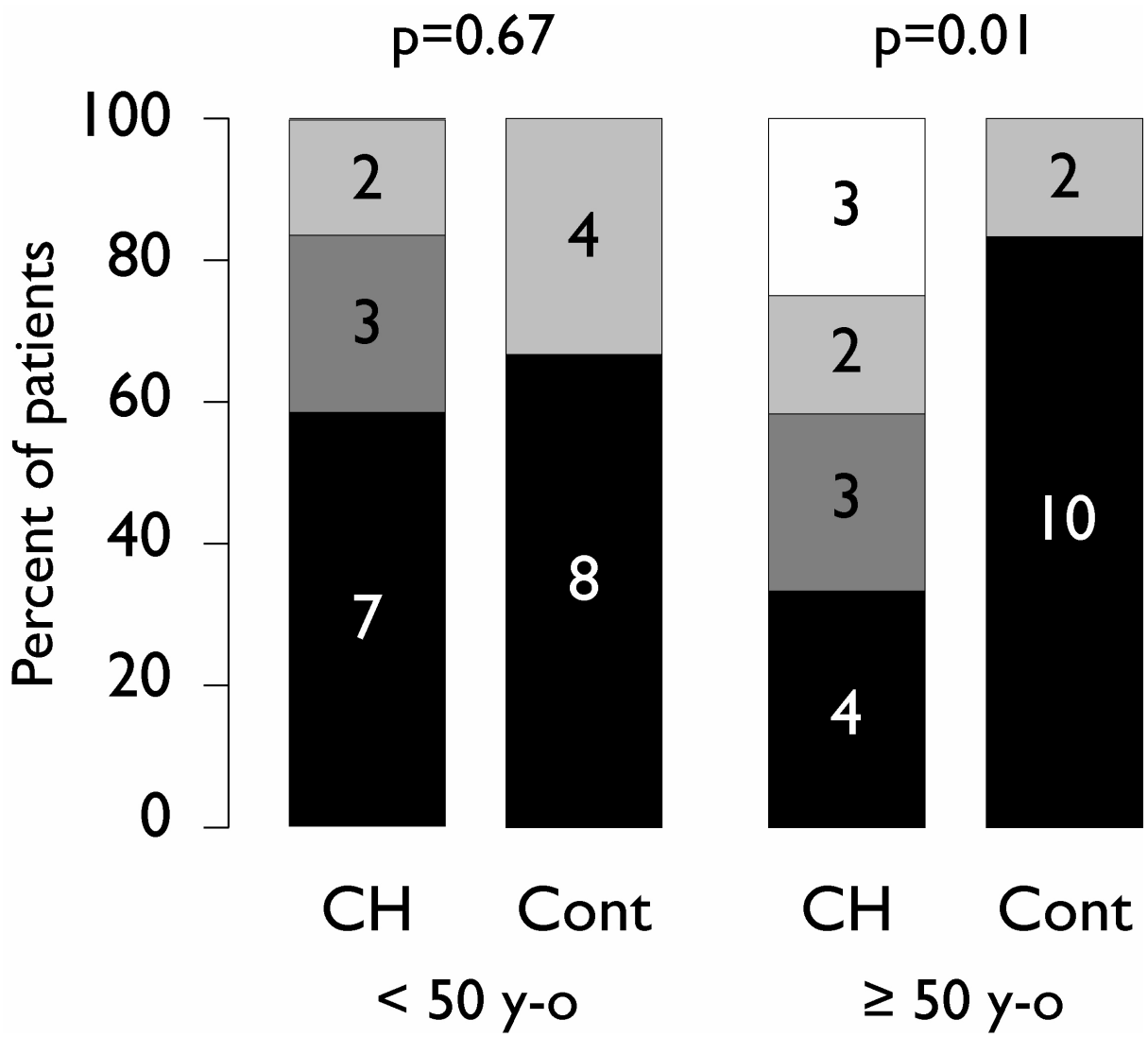
40. Goadsby PJ, Edvinsson L. Evidence of trigeminovascular activation in man during acute cluster headache. *Cephalalgia*. 1993;13:30.
41. May A, Bahra A, Buchel C, Frackowiak RS, Goadsby PJ. Hypothalamic activation in cluster headache attacks. *Lancet*. 1998 Jul 25;352:275-278.
42. Franzini A, Ferroli P, Leone M, Broggi G. Stimulation of the posterior hypothalamus for treatment of chronic intractable cluster headaches: first reported series. *Neurosurgery*. 2003 May;52:1095-1099; discussion 1099-1101.
43. Sprenger T, Valet M, Platzer S, Pfaffenrath V, Steude U, Tolle TR. SUNCT: bilateral hypothalamic activation during headache attacks and resolving of symptoms after trigeminal decompression. *Pain*. 2005 Feb;113:422-426.
44. Leone M, Franzini A, D'Andrea G, Broggi G, Casucci G, Bussone G. Deep brain stimulation to relieve drug-resistant SUNCT. *Ann Neurol*. 2005 Jun;57:924-927.
45. Matharu MS, Cohen AS, Frackowiak RS, Goadsby PJ. Posterior hypothalamic activation in paroxysmal hemicrania. *Ann Neurol*. 2006 Mar;59:535-545.
46. Pareja JA, Antonaci F, Vincent M. The hemicrania continua diagnosis. *Cephalalgia*. 2001 Dec;21:940-946.
47. Wilmshurst P, Nightingale S. The role of cardiac and pulmonary pathology in migraine: a hypothesis. *Headache*. 2006 Mar;46:429-434.
48. Rasmussen BK. Epidemiology of headache. *Cephalalgia*. 2001 Sep;21:774-777.
49. Piechowski-Jozwiak B, Devuyst G, Bogousslavsky J. Migraine and patent foramen ovale: A residual coincidence or a pathophysiological intrigue? *Cerebrovasc Dis*. 2006;22:91-100.
50. van Puijenbroek EP, Egberts AC, Trooster JF, Zomerdijk J. Reduction of migrainous headaches during the use of acenocoumarol. *Headache*. 1996 Jan;36:48.
51. Fragoso YD. Reduction of migraine attacks during the use of warfarin. *Headache*. 1997 Nov-Dec;37:667-668.
52. Souza JA, Moreira Filho PF, Jevoux Cda C, Martins GF, Pitombo AB. Remission of refractory chronic cluster headache after warfarin administrations: case report. *Arq Neuropsiquiatr*. 2004 Dec;62:1090-1091.
53. Kowacs PA, Piovesan EJ, de Campos RW, Lange MC, Zetola VF, Werneck LC. Warfarin as a therapeutic option in the control of chronic cluster headache: a report of three cases. *J Headache Pain*. 2005 Oct;6:417-419.
54. Serrano-Duenas M. High-altitude headache. *Expert Rev Neurother*. 2007 Mar;7:245-248.

55. Arregui A, Leon-Velarde F, Cabrera J, Paredes S, Vizcarra D, Umeres H. Migraine, polycythemia and chronic mountain sickness. *Cephalalgia*. 1994 Oct;14:339-341.
56. Appenzeller O. High-altitude headache. *Cephalalgia*. 1994 Oct;14:317-318.
57. Arregui A, Cabrera J, Leon Velarde F, Paredes S, Viscarra D, Arbaiza D. High prevalence of migraine in a high-altitude population. *Neurology, EUA*. 1991;41:1668-1669.
58. Buckle P, Kerr P, Kryger M. Nocturnal cluster headache associated with sleep apnea. A case report. *Sleep*. 1993 Aug;16:487-489.
59. Beelke M, Angeli S, Del Sette M, Gandolfo C, Cabano ME, Canovaro P, Nobili L, Ferrillo F. Prevalence of patent foramen ovale in subjects with obstructive sleep apnea: a transcranial Doppler ultrasound study. *Sleep Med*. 2003 May;4:219-223.
60. Levi R, Edman GV, Ekblom K, Waldenlind E. Episodic cluster headache II: high tobacco and alcohol consumption in males. *Headache*. 1992;32:184-187.
61. Chervin RD, Zallek SN, Lin X, Hall JM, Sharma N, Hedger KM. Sleep disordered breathing in patients with cluster headache. *Neurology*. 2000 Jun 27;54:2302-2306.

Table 1

	Cluster Headache	Controls
No Shunt	11	18
1-20 MB	6	0
Shower	4	6
Curtain	3	0

Figure 1:



Legends to figures and tables:

Table 1: Number of cluster headache patients and controls classified in each of the four TCD recording patterns according to microbubbles detection: No Shunt: no MB occurrence; 1–20 MB; Shower: >20 MB but no curtain effect; and curtain effect. RLS were significantly more frequent in CH patients (54,2%) than in controls (25%, $p=0.03$)

Figure 1: Number (y axis) of cluster headache patients and controls classified according to four microbubbles (MB) detection patterns: No Shunt: no MB occurrence (black bars); 1–20 MB (dark grey bars); Shower: >20 MB but no curtain effect (light grey bars); and curtain effect (white bars). The first two columns show data concerning patients below 50 years of age and the last two columns represent patients above that age. p values are shown at the top for each age group comparison.

Amaral, Vanise Campos Gomes

Shunt direito-esquerdo em cefaleias trigêmeino-autonômicas (TACs) e Hemicrania contínua (HC) / Vanise Campos Gomes Amaral. – Rio de Janeiro: UFRJ / Faculdade de Medicina, 2009.

112 f. : il. ; 31 cm.

Orientador: Maurice Borges Vincent.

Dissertação (Mestrado) – UFRJ / Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Clínica Médica (Neurologia), 2009.

Referências bibliográficas: f. 54-67.

1. Cefalalgias Trigêmeino-Autonômicas - fisiopatologia. 2. Cefaleia Histamínica - fisiopatologia. 3. Síndrome SUNCT - fisiopatologia. 4. Transtornos da Cefaleia - fisiopatologia. 5. Hemicrania Paroxística - fisiopatologia. 6. Ultra-Sonografia Doppler Transcraniana. 7. Forame Oval Patente - complicações. 8. Estudos de Casos e Controles. 9. Prevalência. 8. Humanos. 10. Clínica Médica - Tese. I. Vincent, Maurice Borges. II. Universidade Federal do Rio de Janeiro, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Clínica Médica. III. Título.

Livros Grátis

(<http://www.livrosgratis.com.br>)

Milhares de Livros para Download:

[Baixar livros de Administração](#)

[Baixar livros de Agronomia](#)

[Baixar livros de Arquitetura](#)

[Baixar livros de Artes](#)

[Baixar livros de Astronomia](#)

[Baixar livros de Biologia Geral](#)

[Baixar livros de Ciência da Computação](#)

[Baixar livros de Ciência da Informação](#)

[Baixar livros de Ciência Política](#)

[Baixar livros de Ciências da Saúde](#)

[Baixar livros de Comunicação](#)

[Baixar livros do Conselho Nacional de Educação - CNE](#)

[Baixar livros de Defesa civil](#)

[Baixar livros de Direito](#)

[Baixar livros de Direitos humanos](#)

[Baixar livros de Economia](#)

[Baixar livros de Economia Doméstica](#)

[Baixar livros de Educação](#)

[Baixar livros de Educação - Trânsito](#)

[Baixar livros de Educação Física](#)

[Baixar livros de Engenharia Aeroespacial](#)

[Baixar livros de Farmácia](#)

[Baixar livros de Filosofia](#)

[Baixar livros de Física](#)

[Baixar livros de Geociências](#)

[Baixar livros de Geografia](#)

[Baixar livros de História](#)

[Baixar livros de Línguas](#)

[Baixar livros de Literatura](#)
[Baixar livros de Literatura de Cordel](#)
[Baixar livros de Literatura Infantil](#)
[Baixar livros de Matemática](#)
[Baixar livros de Medicina](#)
[Baixar livros de Medicina Veterinária](#)
[Baixar livros de Meio Ambiente](#)
[Baixar livros de Meteorologia](#)
[Baixar Monografias e TCC](#)
[Baixar livros Multidisciplinar](#)
[Baixar livros de Música](#)
[Baixar livros de Psicologia](#)
[Baixar livros de Química](#)
[Baixar livros de Saúde Coletiva](#)
[Baixar livros de Serviço Social](#)
[Baixar livros de Sociologia](#)
[Baixar livros de Teologia](#)
[Baixar livros de Trabalho](#)
[Baixar livros de Turismo](#)