

CEFALEIA EM SALVAS: RELATO DE CASO*Cluster headache: case report*

Ana Vitória Rocha Elias Dib¹, Luísa Oliveira Lemos², Martina Ascari³, Lara Karoline Camilo Clementino⁴, Isabella Chaves Lira Cruz⁵, Ledismar José da Silva⁶

Resumo

A cefaleia em salvas, também conhecida como cefaleia suicida, é classificada como um tipo de cefaleia primária, trigÊMino-autônômica, dividindo-se em episódica ou crônica. Manifesta-se como crises de dores excruciantes de localização orbital ou periorbital, com duração entre 15 e 180 minutos diários. É acompanhada de sintomas autonômicos no nariz, olhos e face, que podem estender-se por semanas ou meses, com períodos de remissão intercalados. Por ser uma doença crônica rara, geralmente permanece subdiagnosticada e subtratada. Este artigo tem como objetivo relatar o caso de uma paciente diagnosticada com cefaleia em salvas.

Palavras-chave: Cefaleia em Salvas; Cefaleia TrigÊMino-Autonômica; Cefaleia.

Abstract

Cluster headache, also known as suicidal headache, is classified as a primary, trigeminal autonomic headache, and it can be divided into episodic and chronic. It is characterized by very intense painful episodes, with orbital or periorbital localization, lasting between 15 and 180 minutes daily. It is accompanied by autonomic symptoms in the nose, eyes, and face, which can last for weeks or months, interspersed with periods of remission. Since it is a rare chronic disease, it is usually underdiagnosed and undertreated. This article aims to report the case of a patient diagnosed with cluster headache.

Keywords: Cluster Headache; Trigeminal Autonomic Cephalalgia; Headache.

¹ Acadêmica de medicina da Pontifícia Universidade Católica de Goiás.

² Acadêmica de medicina da Pontifícia Universidade Católica de Goiás.

³ Acadêmica de medicina da Pontifícia Universidade Católica de Goiás.

⁴ Acadêmica de medicina da Pontifícia Universidade Católica de Goiás.

⁵ Acadêmica de medicina da Pontifícia Universidade Católica de Goiás.

⁶ Graduado pela Faculdade de Medicina de Vassouras - Rio de Janeiro (1996), especialista em Neurocirurgia pelo Hospital Santa Mônica (2002). Mestrado em Gerontologia pela Universidade Católica de Brasília (2006). Coordenador científico e preceptor da residência médica em Neurocirurgia do Hospital Santa Mônica. Docente do curso de Medicina da Escola de Ciências Médicas, Farmacêuticas e Biomédicas da Pontifícia Universidade Católica de Goiás (PUC-GO).

Introdução

A cefaleia em salvas (CS) é uma algia primária pertencente ao grupo das cefaleias trigêmino-autonômicas. Relativamente rara, possui sinais específicos associados a um perfil temporal sempre cíclico, chamado período de salvas, que a diferencia e permite uma identificação acessível.^{1,2} Como critérios diagnósticos, há a presença de dor muito forte (lancinante), unilateral, orbitária ou supraorbitária, com duração de 15 a 180 minutos, associada a uma ou mais manifestações ipsilaterais: hiperemia conjuntival, lacrimejamento, congestão nasal, rinorreia, miose e/ou ptose, além da característica sensação de inquietude.^{1,3} As crises frequentemente têm início entre 20 e 40 anos de idade, sendo os homens mais atingidos do que as mulheres, em proporção de 3:1,³ divergindo da maioria das cefaleias, que são predominantes no sexo feminino.⁴ A doença atinge 0,12% da população em geral.⁵ No presente estudo, que teve como objetivo descrever o caso de uma paciente diagnosticada com CS, buscou-se evidenciar que, mesmo com a manifestação de um quadro clínico característico, na literatura são registrados frequentes erros e o diagnóstico e o tratamento da CS ainda são comumente negligenciados na prática clínica.^{1,2,4,6}

Este relato foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CAAE: 23776919.9.0000.0037).

Relato de caso

Paciente do sexo feminino, com 46 anos de idade, relatou que aos 23 anos apresentou crise de dor excruciante na região orbitária esquerda irradiada para cervical posterior, associada a hiperemia conjuntival, edema palpebral, lacrimejamento, hiperidrose, congestão nasal e ptose palpebral ipsilaterais. O início do quadro clínico da paciente ocorreu na faixa etária mais frequente da CS. Apontou intensidade 10 para a dor na Escala Visual Analógica, com duração de 4 horas. A partir de então, as crises, que eram diárias e duravam por volta de 120 minutos de maneira contínua, podendo persistir por até 40 dias, assumiram periodicidade de dois anos, ou seja, a cada dois anos se iniciava um novo ciclo de cefaleia. Por 13 anos, a paciente fez uso de múltiplas medicações analgésicas e profiláticas para cefaleia, sem sucesso terapêutico. Apenas aos 36 anos de idade foi diagnosticada com CS. Para o tratamento das crises, faz inalação de O₂ (100%), com melhora do quadro algico após 15 minutos, associada a succinato de sumatriptana e cloridrato de verapamil. Quadros 1 e 2.

Tratamento	
Agudo	Profilático
Oxigenoterapia	Corticosteroide
Sumatriptano	Verapamil
Diergotamina	Lítio
Zolmitriptano	Ergotamina
Lidocaína	Topiramato
Cocaína	Ácido valproico
Ergotamina	Gabapentina
Clopromazina	Doxepina
Ketorolac	Clonidina
Capsaicina	Indometacina
	Naratriptano
	Frovatriptano
	Metisergida
	Baclofeno
	Melatonina

Quadro 1. Tratamento medicamentoso da cefaleia em salvas.

Tratamento	
Bloqueio	Estimulação
Gânglio estrelado	Não invasiva do nervo vago
Gânglio esfenopalatino	Gânglio esfenopalatino
Nervo occipital	Nervo occipital
Nervo trigêmeo	Coluna espinhal
Nervo supraorbital/infraorbital	Profunda do cérebro
Nervo maxilar	

Quadro 2. Terapias não medicamentosas para tratamento da cefaleia em salvas.

Discussão

Para a classificação como CS, devem ocorrer pelo menos cinco crises de dor intensa, grave, unilateral, de localização orbital, supraorbitária e/ou temporal, com duração de 15 minutos a 180 minutos e episódios que variam de uma vez a cada 2 dias a até oito vezes por dia.^{3,6,7}

Existem dois tipos de CS: episódico e crônico. A forma episódica ocorre em períodos que variam de 7 dias a 1 ano, com pelo menos um período de 1 mês sem dor, enquanto a forma crônica ocorre ao longo do intervalo de mais de 1 ano sem remissão ou com remissões que têm duração inferior a 1 mês. Pode ser resistente e desenvolver perda de resposta a terapias.^{3,6,7} Os casos episódicos são mais comuns, atingindo de 80% a 90% dos pacientes,⁷ como no presente relato. A CS pode apresentar caráter sazonal, ocorrendo em certa época do ano. Apenas de 3% a 5% dos casos de CS têm carga hereditária.⁶ Sendo do sexo feminino, a paciente do presente caso se inclui em um grupo em que há menor proporção da afecção, como citado anteriormente.

A fisiopatologia da doença sugere ativação do sistema trigêmeo-vascular na crise em salvas, pois nota-se aumento da liberação do peptídeo relacionado ao gene da calcitonina (CGRP, do inglês *calcitonin gene related peptide*) decorrente da ativação de fibras, nervo ou

gânglio trigeminais.⁸⁻¹⁰ O CGRP leva à inflamação neurogênica nos vasos da dura-máter e à vasodilatação.⁹ Os sinais autonômicos característicos da doença remetem à ativação de fibras parassimpáticas cranianas originadas no núcleo salivatório superior, que mantém conexão funcional com o núcleo caudal do trigêmeo e realiza sinapses com o gânglio esfenopalatino.^{8,9} Quando ativadas, as fibras pós-ganglionares têm ação vasomotora e secretora dos vasos sanguíneos cranianos, das glândulas lacrimais e da mucosa nasal.^{8,9} A CS é marcada pela periodicidade, que está intimamente relacionada com o núcleo supraquiasmático localizado na substância cinzenta hipotalâmica posterior.^{8,11}

Em estudo com 302 pacientes diagnosticados com CS na Grécia, em seguimento por 2 anos, verificou-se maior frequência em homens (78,5%) e predomínio da forma episódica da doença (77,5%).¹² Um estudo coreano evidenciou que pelo menos um sinal ou sintoma autonômico estava presente em 94% da amostra.¹³ Ambos os estudos estão de acordo com as características fenotípicas padrão descritas,^{12,13} embora algumas manifestações clínicas atípicas possam ser encontradas, como em um relato em que ficou caracterizado um caso de CS com localização parietal.¹⁴ A paciente do presente relato apresenta a forma mais comum da doença, bem como mais de um sinal ou sintoma

autonômico, o que corrobora os resultados obtidos em outros trabalhos.

Acredita-se que na Europa aproximadamente 600 mil pessoas que vivem com CS perderam seu emprego em decorrência desta condição.⁶ Em estudo conduzido para validar a primeira medida de qualidade de vida específica para indivíduos com CS, os autores ressaltaram o impacto negativo considerável desta condição na qualidade de vida dos pacientes. A escala desenvolvida pode ser utilizada para monitoramento dos pacientes e para a realização de mais pesquisas sobre CS, também refletindo em assistência clínica mais eficaz para os indivíduos com este diagnóstico.¹⁵ A paciente do presente caso relatou apreensão e ansiedade por sua condição, que foram agravadas pela demora no diagnóstico e adoção de condutas inadequadas, o que acarretou perda de qualidade de vida.

O diagnóstico de CS é essencialmente clínico.⁶ No entanto, a doença permanece mal diagnosticada e, mesmo aqueles casos identificados como CS, têm sido frequentemente subtratados.¹² Conforme apresentado, a paciente do caso relatado permaneceu 13 anos sem diagnóstico adequado e, conseqüentemente, seu tratamento era ineficaz. O diagnóstico diferencial inclui, além da neuralgia do trigêmeo, a sinusite, a arterite temporal, a

migrânea, doenças dentárias e dos seios da face, além de alergias.^{6,16}

O tratamento medicamentoso da CS compreende terapias agudas/sintomatológicas e profiláticas. O uso de sumatriptanos e de derivados da di-hidroergotamina, assim como a inalação de alto fluxo de O₂ (100%) podem ser opções para o alívio da sintomatologia da doença.^{17,18} A oxigenoterapia promove alívio dos sintomas em cerca de 15 minutos em 70% dos pacientes.^{8,16,19} A paciente do caso relatado apresentou melhora significativa com o uso de O₂ nos períodos de crise. A terapia profilática da forma episódica inclui verapamil, corticosteroides, ácido valproico e topiramato.¹¹ O acréscimo de lítio a esses medicamentos é recomendado na terapia profilática da forma crônica. Mediante tratamento adequado, a CS é controlável e sua sintomatologia pode entrar em remissão completa.^{11,17} Na Quadro 1 são apresentados os medicamentos comumente usados para o tratamento de manutenção e da exacerbação da CS.

Em estudo abordando o uso de clomifeno, agente não esteroideal que atua em receptores estrogênicos hipotalâmicos elevando os níveis de testosterona, houve melhora do prognóstico de pacientes com CS, uma vez que alterações plasmáticas deste hormônio mantêm relação com a doença.²⁰ Em 2016 foi publicado o primeiro relato de caso descrevendo a eficácia da utilização de

ramelton, um agonista seletivo do receptor de melatonina e membro de uma nova classe de terapias de insônia, como tratamento preventivo para CS. Sua utilização reprimiu completamente os ataques de CS durante o sono, além de proporcionar alívio rápido da insônia.²¹

Em casos crônicos de CS não responsivos ao tratamento medicamentoso convencional, existem outras opções, como bloqueios dos gânglios esfenopalatino, estrelado e do nervo occipital. O método visa modular a transmissão nervosa da dor por meio da injeção de anestésico local.²² As principais terapias não medicamentosas usadas no tratamento da CS encontram-se na Quadro 2.

O bloqueio do gânglio estrelado permite a estabilização da atividade dos vasos sanguíneos, uma vez que a fisiopatologia da CS sugere relação com vasodilatação. O bloqueio do gânglio esfenopalatino, por sua vez, pode ser realizado por abordagem transnasal e, caso não seja resolutivo, é indicada a abordagem infrazigomática para a realização do bloqueio. Outros bloqueios que podem ser realizados são do nervo supraorbital/infraorbital, nervo maxilar, nervo trigêmeo e nervo occipital. O bloqueio do nervo occipital maior com anestésico local associado a corticosteroide, ou apenas com corticosteroide isolado, mostrou-se útil em pacientes com CS.²²⁻²⁴ Em comparação com

outras formas de tratamento para CS, a principal vantagem do bloqueio de nervo consiste na redução de administração de drogas por via oral.²³

Em relação à abordagem cirúrgica para tratamento da CS, a estimulação do gânglio esfenopalatino pode ser útil, principalmente na fase aguda da doença. Para isto, faz-se a ativação, por até 15 minutos, de um microestimulador instalado na fossa pterigopalatina.²⁵⁻³⁰ Uma revisão sistemática da literatura revelou que a estimulação do gânglio esfenopalatino mostrou-se eficaz no controle das crises de CS, reduzindo sua frequência e promovendo alívio da dor aguda.²⁴

A estimulação do nervo occipital, pela inserção de eletrodos de forma subcutânea na região occipital, é outro procedimento indicado para pacientes diagnosticados com CS crônica não responsiva às terapêuticas médicas.^{8,29,31,32} Em estudo com seguimento de 6 anos, constatou-se a eficácia da estimulação do nervo occipital em cerca de dois terços dos pacientes com CS crônica.³³ Esses achados são condizentes com outra pesquisa que demonstrou a eficácia e a segurança do procedimento como terapia para pacientes com CS crônica intratável.³⁴

A estimulação medular pode ser útil como terapia para a forma crônica da CS, uma vez que o procedimento possui efeito instantâneo e significativo, embora com altas taxas de

complicações.²⁸ A estimulação cerebral profunda, em que um estimulador é implantado no hipotálamo, é indicada nos casos de pacientes que apresentam pelo menos seis episódios incapacitantes de CS por semana ou refratários ao tratamento.^{31,32,35} Entretanto, em cerca de 30% a 40% dos casos de CS, a estimulação cerebral profunda não é eficaz.³¹

Como opção terapêutica, pode-se utilizar a técnica de estimulação do nervo vago ipsilateral à dor, que pode ser empregada de forma preventiva ou no momento do surgimento da dor.^{31,32,36,37} A associação da técnica de estimulação do nervo vago com o uso de verapamil, lítio, topiramato e corticosteroides propiciou redução da frequência dos ataques de CS crônica.³⁸

Conclusão

A CS é uma doença rara com características clínicas bem descritas, porém ainda pouco conhecida. Como possui diagnóstico difícil e tardio, o que compromete a adoção e realização de um tratamento efetivo, afeta negativamente a qualidade de vida do paciente, como visto no presente relato. Embora do sexo feminino, a paciente apresenta atributos que vão ao encontro dos achados da literatura sobre CS. A clínica apresentada revela controle ambulatorial satisfatório por meio do tratamento medicamentoso descrito. A melhor

compreensão acerca da apresentação clínica, do diagnóstico e de condutas terapêuticas eficazes e adequadas visa contribuir para a comunidade científica ainda carecida de tais dados.

Referências Bibliográficas

1. Parreira E, Gouveia RG, Martins IP. Cefaleia em salvas: fisiopatogenia, clínica e tratamento. *Rev Port Clin Geral*. 2006;22(4):471-482.
2. Voiticovschi-Iosob C, Allena M, De Cillis I, Nappi G, Sjaastad O, Antonaci F. Diagnostic and therapeutic errors in cluster headache: a hospital-based study. *J Headache Pain*. 2014;15:56.
3. IHS Classification ICHD-3. 3.1 Cluster headache. [acesso em 16 jan 2018]. Disponível em: <https://www.ichd-3.org/3-trigeminal-autonomic-cephalalgias/3-1-cluster-headache/>
4. Barloese MCJ. Neurobiology and sleep disorders in cluster headache. *J Headache Pain*. 2015;16:78.
5. Rocha CFB, Silva KB, Tavares RM, Silva Junior AA, Gomez RS, Teixeira AL. Cluster headache: a challenging headache. *Rev Med Minas Gerais*. 2014;24(1):31-34.
6. Rossi P, Whelan J, Craven A, De La Torre ER. What is cluster headache? Fact sheet for patients and their families. A publication to mark Cluster Headache Day 2016. *Funct Neurol*. 2016;31(3):181-183.
7. Loomba V, Upadhyay A, Kaveeshvar H. Radiofrequency ablation of the sphenopalatine ganglion using cone beam computed tomography for intractable cluster headache. *Pain Physician*. 2016;19(7):E1093-6.
8. Hoffmann J, May A. Diagnosis, pathophysiology, and management of cluster headache. *Lancet Neurol*. 2018;17(1):75-83.
9. Wei DYT, Ong JJY, Goadsby PJ. Cluster headache: Epidemiology, pathophysiology, clinical features, and diagnosis. *Ann Indian Acad Neurol*. 2018;21(5):3-8.
10. Fontaine D, Santucci S, Lanteri-Minet M. Managing cluster headache with sphenopalatine ganglion stimulation: a review. *J Pain Res*. 2018;11:375-381.
11. Alves Neto, O. Dor: princípios e prática. Porto Alegre: Artmed; 2009.
12. Vikelis M, Rapoport AM. Cluster headache in Greece: an observational clinical and demographic study of 302 patients. *J Headache Pain*. 2016;17(1):88.
13. Moon HS, Park JW, Lee KS, Chung CS, Kim BK, Kim JM, et al. Clinical features of cluster headache patients in Korea. *J Korean Med Sci*. 2017;32(3):502-506.

14. Özbenli T, Akpınar ÇK. Atypically located cluster headache. *Agri*. 2016;28(3):162-163.
15. Bakar NA, Torkamani M, Tanprawate S, Lambu G, Matharu M, Jahanshahi M. The development and validation of the Cluster Headache Quality of life scale (CHQ). *J Headache Pain*. 2016;17:79.
16. Diamond S, Urban G. Cluster headache. In: Waldman S. (Ed.) *Pain management*. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2007. pp. 474-491.
17. Becker WJ. Cluster headache: conventional pharmacological management. *Headache*. 2013;53(7):1191-1196.
18. Abarca A. Cefalea en racimos. *Med Leg Costa Rica*. 2016;33(1):246-253.
19. Kingston WS, Dodick DW. Treatment of cluster headache. *Ann Indian Acad Neurol*. 2018;21(5):9-15.
20. Nobre ME, Peres MFP, Moreira Filho PF, Leal AJ. Clomiphene treatment may be effective in refractory episodic and chronic cluster headache. *Arq Neuropsiquiatr*. 2017;75(9):620-624.
21. Imai N. A cluster headache responsive to ramelteon, a selective melatonin MT1/MT2 receptor agonist. *Intern Med*. 2016;55(17):2483-2485.
22. Miyazaki T. Chronic headache and the pain clinic. *Japan Med Assoc J*. 2004;47(3):135-139.
23. Dach F, Éckeli AL, Ferreira KS, Speciali JG. Nerve block for the treatment of headaches and cranial neuralgias - a practical approach. *Headache*. 2015;55(S1):59-71.
24. Ho KWD, Przkora R, Kumar S. Sphenopalatine ganglion: block, radiofrequency ablation and neurostimulation - a systematic review. *J Headache Pain*. 2017;18(1):118.
25. Barloese MCJ, Jürgens TP, May A, Láinez JM, Schoenen J, Gaul C, et al. Cluster headache attack remission with sphenopalatine ganglion stimulation: experiences in chronic cluster headache patients through 24 months. *J Headache Pain*. 2016;17:67.
26. Pietrin DH. Sphenopalatine ganglion stimulation. San Francisco: International Neuromodulation Society, 2016. [acesso em 21 jan 2018]. Disponível em: <http://www.neuromodulation.com/SPG>
27. Jürgens TP, Barloese M, May A, Láinez JM, Schoenen J, Gaul C, et al. Long-term effectiveness of sphenopalatine ganglion stimulation for cluster headache. *Cephalalgia*. 2017;37(5):423-434.
28. Láinez MJ, Guillamón E. Cluster headache and other TACs: Pathophysiology and neurostimulation options. *Headache*. 2017;57(2):327-335.

29. Leone M, Cecchini AP. Advances in the understanding of cluster headache. *Expert Rev Neurother.* 2017;17(2):165-172.
30. Barloese M, Petersen A, Stude P, Jürgens T, Jensen RH, May A. Sphenopalatine ganglion stimulation for cluster headache, results from a large, open-label European registry. *J Headache Pain.* 2018;19:6.
31. Henriques VFS. Neuroestimulação como tratamento para enxaqueca e outras cefaleias primárias. Mestrado [dissertação]. Porto: Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, Universidade do Porto; 2017.
32. Tepper D. Material educativo sobre dor de cabeça (cefaleia). Estimuladores para o tratamento da dor de cabeça (cefaleia). Traduzido por Marcelo M. Valença. *Headache.* 2014;54(3):597-598. [acesso em 26 jun 2018]. Disponível em: <https://headachejournal.onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1111/head.12311>
33. Leone M, Cecchini AP, Messina G, Franzini A. Long-term occipital nerve stimulation for drug-resistant chronic cluster headache. *Cephalalgia.* 2017;37(8):756-763.
34. Miller S, Watkins L, Matharu M. Treatment of intractable chronic cluster headache by occipital nerve stimulation: a cohort of 51 patients. *Eur J Neurol.* 2017;24(2):381-390.
35. Akram H, Miller S, Lagrata S, Hariz M, Ashburner J, Behrens T, et al. Optimal deep brain stimulation site and target connectivity for chronic cluster headache. *Neurology.* 2017;89(20):2083-2091.
36. Silberstein SD, Mechtler LL, Kudrow DB, Calhoun AH, McClure C, Saper JR, et al. Non-invasive vagus nerve stimulation for the acute treatment of cluster headache: findings from the randomized, double-blind, sham-controlled ACT1 study. *Headache.* 2016;56(8):1317-1332.
37. Gaul C, Magis D, Liebler E, Straube A. Effects of non-invasive vagus nerve stimulation on attack frequency over time and expanded response rates in patients with chronic cluster headache: a post hoc analysis of the randomised, controlled PREVA study. *J Headache Pain.* 2017;18:22.
38. Gaul C, Roguski J, Dresler T, Abbas H, Totzeck A, Görlinger K, et al. Efficacy and safety of a single occipital nerve blockade in episodic and chronic cluster headache: A prospective observational study. *Cephalalgia.* 2017; 37(9):873-880.