

**Pacientes com cefaleia crônica diária e sua relação com  
glaucoma crônico de pressão normal: estudo piloto**

*Patients with chronic daily headache and its relationship with chronic  
normal pressure glaucoma: pilot study*

Francisco Welington Rodrigues <sup>1</sup>, Miguel Alves de Souza Neto <sup>2</sup>, Pedro Guimarães Porto <sup>2</sup>,  
Alcio Coutinho de Paula <sup>3</sup>, Jose Alberto Alvarenga <sup>4</sup>, Rodrigo Egidio da Silva <sup>5</sup>

**Resumo**

**Objetivo:** Relatar os achados oftalmológicos precoces de uma série de casos de cefaléia crônica diária submetidos à investigação de glaucoma de pressão normal. **Métodos:** Foi realizado um estudo descritivo e retrospectivo, em que foram analisados aleatoriamente 2813 prontuários, de pacientes atendidos no ambulatório de neurologia clínica da Santa Casa de Misericórdia de Goiania (SCMG), de um total de 11415 atendimentos realizados entre janeiro e agosto de 2013. Após análise, foi possível selecionar preliminarmente 91 prontuários representando 3,23% do total de prontuários analisados que entraram nos critérios de inclusão. Do total 10 pacientes foram submetidos ao exame oftalmológico completo. **Resultados:** o grupo estudado constou 10 pacientes, todos da raça branca. Quanto à localização da dor, 10% (n=1) apresentavam dor em região etmoidal, 40% (n=4) região frontal, 20% (n=2) região hemcraniana e 30% (n=3) globalmente. A idade variou entre 18 e 63 anos, com média de 34,0 (DP= ± 15,63) e mediana de 27,5 (22,82 - 45,18). No que diz respeito ao tempo de enxaqueca a média foi de 9,7 (DP= ± 6,68) e mediana de 9,0 (4,92 - 14,48). Referente a PIO, o olho direito (OD) obteve uma média (14,60 ± 2,37) maior em relação ao olho esquerdo (OE) (14,50 ± 2,80), com os valores entre as medianas iguais. Já para escavação a média e mediana foram as mesmas para ambos. **Conclusão:** apesar de que nosso estudo tenha demonstrado que não houve resultados estatisticamente significante entre Cefaléia Crônica Diária e Glaucoma de Pressão Normal. É necessário que haja mais pesquisas sobre o tema, com estudos multicentricos e duplo-cego randomizados, assim como amostras mais significantes. Essa amostra refere-se aos dados preliminares do estudo em voga.

**Palavras Chave:** cefaleia, glaucoma de pressão normal, enxaqueca, glaucoma de primario de angulo aberto, cefaleia cronica diaria

4

1. Pós graduando nível doutorado em ciências da saúde pela Universidade Federal de Goiás (UFG) – Goiás-GO

2. Alunos do sexto ano da Pontifícia Universidade Católica de Goiás (PUC) - Goiania-GO

3. Doutor em ciências da Saude pela Universidade Federal de Goiás (UFG) - Goias-GO

4. Coordenador do departamento de neurologia da Santa casa de Misericordia de Goiania e da Pontifícia Universidade Católica de Goiás (PUC) - Goiania-GO

5. Mestre em Genetica pela Pontifícia Universidade de Goias (PUC) - Goiania-GO

E-mail do primeiro autor: fcowr1@gmail.com

Recebido em 09/02/2015

Aceito, após revisão, em 23/03/2015

## Summary

**Objective:** To report the early ophthalmologic findings in a series of cases of chronic daily undergoing investigation of normal pressure glaucoma headache. **Methods :** A retrospective descriptive study, in which 2813 randomly medical records of patients treated in outpatient neurology clinic of the Santa Casa de Misericord de Goiania ( SCMG ) , a total of 11415 visits made between January and August were analyzed, was conducted 2013. Upon analysis, it was possible to preliminarily select 91 charts representing 3.23 % of total records analyzed who entered the inclusion criteria. Of the total 10 patients underwent a complete ophthalmic examination. **Results:** The study group comprised 10 patients, all Caucasians. Regarding the location of pain , 10 % ( n = 1 ) had pain in the ethmoid region , 40 % ( n = 4 ) frontal region , 20 % ( n = 2 ) hemicranial region and 30 % ( n = 3 ) globally . The age ranged between 18 and 63 years, mean 34.0 ( SD = ± 15.63 ) and a median of 27.5 ( 22.82 to 45.18 ) . With regard to the time of migraine , the mean was 9.7 ( SD = ± 6.68 ) and a median of 9.0 ( 4.92 to 14.48 ) . Concerning the IOP , the right eye ( OD ) obtained an average ( 14.60 ± 2.37 ) greater in the left eye ( LE ) (14.50 ± 2.80 ) , with values between equal medians . Have to dig the mean and median are the same for both . **Conclusion :** Although our study has shown that there was no statistically significant results between Chronic Daily Headache and Normal Pressure Glaucoma . It is necessary that more research on the subject , multicenter , double-blind randomized , as well as more significant samples studies . This sample refers to preliminary data from the study in vogue .

**Key words:** headache, normal tension glaucoma, migraine, primary open-angle glaucoma, chronic headache daily

## Introdução

### Cefaléia Crônica Diária (CCD)

A cefaleia crônica diária (CCD) compreende quadros de dor de cabeça em 15 ou mais dias ao mês, por 3 meses ou mais e, cada episódio, durando mais de 4 horas.<sup>1-3</sup>

Não se trata de um diagnóstico etiológico, mas de uma síndrome que representa a principal demanda por atendimento neurológico em centros especializados em cefaléia.<sup>4</sup> As duas

principais causas de CCD são: migrânea crônica (MC) e cefaléia por abuso de medicamentos (CAM).<sup>1-4</sup>

A CCD tem um grande impacto sobre os pacientes, medidos em escalas de incapacidade, qualidade de vida e impacto sobre as atividades diárias. Estes pacientes são duas vezes mais propensos a sofrer depressão, ansiedade, dor crônica e utilizam mais freqüentemente os serviços de saúde.<sup>2</sup>

Os fatores de risco para desenvolver

uma CCD são: genéticos, fazer uso frequente de analgésicos, ser do sexo feminino, etnia caucasiana, possuir maus hábitos higienicodietéticos, desenvolver estresse, ansiedade ou depressão, ter baixo nível socioeconômico, transtorno do ritmo do sono, síndrome de apnéia do sono, obesidade, e ser divorciada ou viúva.<sup>5-7</sup>

O diagnóstico da MC é clínico, baseado nos critérios clínicos da International Classification of Headache Disorder (ICHD-II), sendo definida como uma dor de cabeça que afeta o doente durante pelo menos 15 dias por mês nos últimos três meses, em que pelo menos oito desses dias tem que cumprir aos rigorosos critérios de migrânea e sem uso abusivo de analgésicos.<sup>1-3</sup> Os critérios são: a localização unilateral, qualidade pulsátil, intensidade moderada ou severa, agravada por atividade física, que é acompanhada por náuseas ou vômitos, fotofobia ou fonofobia e é aliviada com uso triptanos ou ergotamínicos, se o tratamento é dado ao início dos sintomas.<sup>1,2</sup>

Algumas pesquisas em CCD, com avançadas técnicas de neuroimagem têm demonstrado anormalidades em diversas áreas envolvidas no processamento da dor.<sup>8</sup> Com técnicas de morfometria por Ressonância Magnética tem registrado um aumento na densidade da substância cinzenta periaquedutal e uma redução do volume de massa cinzenta no córtex cingulado anterior e,

bilateralmente, na ínsula.<sup>9</sup>

Pesquisas recentes em CCD revelaram hipometabolismo e hipoativação em áreas corticais envolvidas no processamento da dor. Nestes estudos, demonstrou-se que, em pacientes com MC em uso excessivo de medicação existe hipoativação no giro supramarginal direito, assim como no córtex parietal direito; essa hipoativação foi normalizada com a retirada do abuso de medicação.<sup>8</sup>

### **Glaucoma de Pressão Normal**

O glaucoma de pressão normal (GPN) é uma neuropatia óptica caracterizada por diminuição da camada de fibras nervosas da retina, neuropatia óptica e defeito de campo visual, porém sem evidência de aumento da pressão intraocular (PIO) acima dos limites estatísticos de normalidade.<sup>10-14</sup>

Os pacientes com GPN constituem um grupo heterogêneo, sendo a etiologia provavelmente multifatorial, ainda não completamente definida, em que várias condições sistêmicas podem estar correlacionadas tais como: alterações vasculares, reumatológicas, neurológicas e genéticas. O diagnóstico de GPN nem sempre é fácil, pois os pacientes apresentam sinais clínicos mais sugestivos já em sua fase tardia.<sup>10</sup>

Estudos morfométricos do nervo óptico mostram um declínio na área neuroretiniana saudável em olhos com PIO

aumentados em pacientes com GPN.<sup>11,12</sup> Estudos apontam que são fatores de risco para o desenvolvimento do GPN: a idade; ser do sexo feminino; etnia (o GPN ocorre com mais frequência na Ásia do que na Europa ou América do Norte), miopia maior que 5 dioptrias, hipertensão com sua redução abrupta, vasoespasmos, e história familiar positiva.<sup>10,11</sup>

A oxigenação e a hipóxia são reguladores importantes da fisiologia e fisiopatologia da retina.

Quando a hipóxia é inoportuna, a concentração de oxigênio reduzida em demasia pode estar associada com o desenvolvimento de doenças da retina, incluindo a retinopatia da prematuridade, retinopatia diabética, glaucoma, a degeneração macular, ou retinopatia por altitude. Nestas doenças, a concentração do oxigênio reduzida leva a uma resposta à hipóxia que culmina na uma expressão aumentada de óxido nítrico e do fator de crescimento endotelial vascular.<sup>12,15,16</sup>

Um dos achados oculares mais sugestivos de processo isquêmico é a hemorragia de disco, normalmente descrita em forma de chama-de-vela.<sup>10-13,15,17</sup>

Geralmente é acompanhada por um defeito em cunha da camada de fibras nervosas da retina (sinal de Hoyt) e precede o aparecimento de área de atrofia focal da rima neural, tendo sido descrita como fator de risco

importante para progressão da doença.<sup>10,15</sup>

Alterações de auto-imunidade retiniana, alterações reumatológicas, têm sido sugeridas como a descoberta de mutações no gene da optoneurina, relacionadas com o aumento da apoptose das células retinianas e ganglionares, e de alterações em auto-anticorpos anti-IgG.<sup>18</sup> Também foi identificado o *locus* cromossômico (GLC1E 10p15-p14) do gene responsável pela forma de GPN numa família britânica com vários membros acometidos.<sup>19</sup> A investigação detalhada dos mecanismos de hipóxia durante o desenvolvimento da retina e na idade adulta pode, assim, revelar os fatores, que podem ser alvo de abordagens terapêuticas para salvar ou preservar a visão e a qualidade de vida dos pacientes.<sup>15</sup>

### **Cefaléia Crônica Diária e Glaucoma de Pressão Normal.**

Acredita-se que possa existir uma associação no desenvolvimento destas duas entidades.<sup>13</sup> Estudos epidemiológicos demonstram a concomitância de doenças vasculares sistêmicas nos pacientes com GPN, com processos vasoespásticos e não-vasoespásticos.<sup>11</sup>

É relatada frequência aumentada de cefaléia, com ou sem características de migrânea e de fenômeno de Raynaud, anormalidades hematológicas como aumento da viscosidade sanguínea, hipercoagulabilidade e hipercolesterolemia.<sup>10,11,17</sup>

Este é um estudo piloto cujo o principal objetivo é descrever os achados oftalmológicos em paciente portadores de CCD . Os resultados obtidos poderão ser utilizados em futuros trabalhos de alto impacto epidemiológico para confirmar ou não esta possível relação e desenvolver mecanismos de prevenção destas impactantes comorbidades.

### **Materiais e Métodos**

O estudo segue o princípio da declaração de Helsinque onde todos os pacientes assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) aprovado pela comissão de ética e pesquisa (CEP protocolo 26842714.6.0000.0037) da Pontífice Universidade Católica de Goiás (PUC).

Foi realizado um estudo descritivo de serie de casos , em que foram analisados aleatoriamente 2813 prontuários; de pacientes atendidos no ambulatório de neurologia da Santa Casa de Misericórdia de Goiânia (SCMG), de um total de 11415 atendimentos realizados entre janeiro e agosto de 2013.

O contato foi feito via telefone e foi realizada uma reunião em fevereiro para explicação e leitura do TCLE. Este pode ser assinado e entregue após a reunião ou então no dia da realização dos exames, que foram agendados e avisados com 10 dias de antecedência para todos os pacientes, informando-os sobre data, horário, endereço,

referências e telefones do hospital.

Os critérios de inclusão foram pacientes com diagnóstico de MC ou CAM sob os critérios vigentes da International Classification of Headache Disorder (ICHD-II), atualizado em de 2006,<sup>1</sup> com idade entre 18 e 65 anos, de ambos os sexos, que concordem em participar do estudo após o preenchimento do termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE).

Os critérios de exclusão do estudo foram: prontuários de pacientes com dados incompletos dificultando a comprovação diagnóstica de MC ou CAM; ser diagnosticado com hipertensão arterial sistêmica; diabetes; pacientes que não preenchem os critérios de diagnóstico de MC ou CAM; e pacientes com a PIO > 21 mmHg à tonometria de aplanção.

Os pacientes diagnosticados com migrânea crônica e cefaléia por abuso de medicação nos ambulatórios de neurologia da SCMG foram encaminhados ao hospital oftalmológico da iniciativa privada onde foram submetidos a exame oftalmológico completo que incluíram: avaliação da acuidade visual sem e com correção, biomicroscopia, avaliação da PIO por tonometria de aplanção de Goldman, fundoscopia.

Nos casos suspeitos de glaucoma foram realizados exames complementares para comprovação diagnóstica, tais como:

minicurva pressórica, campimetria computadorizada na estratégia 24-2 full threshold através do campímetro Humphrey modelo 740i, além de tomográfica de coerência óptica (OCT) de disco óptico (Optovue modelo RVue 100-1), paquimetria Sonomed Scan300p e retinografia.

Os dados foram digitados em software Excel e analisados em (Statistical Package for Social Science) SPSS 21.0. Quanto aos resultados, as variáveis categóricas foram apresentadas como valor absoluto ( $f$ ) e valor percentual (%), as variáveis contínuas foram apresentadas como média $\pm$ desvio padrão, mediana (Intervalo de confiança de 95%).

As variáveis contínuas foram testadas quanto a normalidade pelo teste Shapiro-Wilk, assim como, foi usado o teste de Wilcoxon para verificar a existência ou não de diferença significativa. Usou-se ainda a regressão linear para testar a existência ou não de correlação entre o tempo de enxaqueca e as variáveis: PIO e Escavação. Para todos os testes foram considerado nível de 95% de confiança, ou seja, foi considerado significativo  $p < 0,05$ .

## Resultados

Foram analisados aleatoriamente 2813 (24,6%) prontuários, de um total de 11415 atendimentos realizados entre janeiro e agosto de 2013. Destes, 67,3% ( $n=1893$ ) representou o sexo feminino e 32,7% ( $n=920$ ) o sexo

masculino.

Após análise, foi possível selecionar 91 prontuários, representando 3,23% do total de prontuários analisados. A prevalência de CCD nesse grupo foi de 86,8% ( $n=79$ ) para o sexo feminino e de 13,2% ( $n=12$ ) para o sexo masculino.

Dos selecionados, 69,2% ( $n=63$ ) não se encaixaram na pesquisa, devido os critérios de exclusão já mencionados. Partiu-se então para a fase de contato por via telefone, restando 30,8% ( $n=28$ ) do total selecionado.

Ao serem contatados, 13,2% ( $n=12$ ) dos pacientes estavam com cadastro pessoal desatualizado ou não responderam às ligações, sendo realizadas três tentativas para cada contato em ocasiões distintas. Outros 3,3% ( $n=3$ ) não demonstraram interesse em participar do estudo.

Os pacientes que concordaram em participar da pesquisa e assinaram o TCLE representaram 14,3% ( $n=13$ ) do total de prontuários que apresentavam diagnóstico de CCD. Os exames foram realizados em abril de 2014, nos 10,9% ( $n=10$ ) que compareceram.

O grupo estudado constou 10 pacientes, todos da raça branca. Quanto à localização da dor, 10% ( $n=1$ ) apresentavam dor em região etmoidal, 40% ( $n=4$ ) região frontal, 20% ( $n=2$ ) região hemisférica e 30% ( $n=3$ ) globalmente (tabela 1).

A idade variou entre 18 e 63 anos,

com média de 34,0 (DP= ± 15,63) e mediana de 27,5 (22,82 - 45,18). No que diz respeito ao tempo de enxaqueca a média foi de 9,7 (DP= ± 6,68) anos e mediana de 9,0 (4,92 - 14,48) anos. Referente a PIO, o olho direito (OD) obteve uma média (14,60 ± 2,37) mmHg maior em relação ao olho esquerdo (OE) (14,50 ± 2,80), com os valores entre as medianas iguais. Já para escavação a média e mediana foram as mesmas para ambos (tabela 2).

Após ser aplicado, o teste Wilcoxon

comprovou que não houve diferença significativa entre as amostras de PIO e Escavação quanto ao lado (Direito e Esquerdo) do olho (tabela 3).

Como 20% (n=2) dos casos apresentaram escavação aumentada e assimétrica, para saber se eles poderiam causar influência na amostra e para testar a existência ou não de correlação entre o tempo de enxaqueca e as variáveis PIO e escavação, utilizou-se a regressão linear, demonstrando que não houve correlação (P > 0,05)(tabela 4).

Tabela 1 – Distribuições da média quanto sexo,raça e localização da cefaleia

Variáveis	Número de casos (n=10)	
Sexo	F	%
Feminino	9	90,0
Masculino	1	10,0
Raça		
Branca	10	100,0
Localização		
Etmoidal	1	10,0
Frontal	4	40,0
Hemicraniana	2	20,0
Total	3	30,0

Tabela 2 – Distribuição das variáveis em relação idade, tempo de enxaqueca e PIO.

Variáveis	Número de casos (n=10)	
	Média ± DP	Mediana (IC 95%)
Idade	34,00 ± 15,63 anos	27,50 (22,82 - 45,18)
Tempo enxaqueca	9,70 ± 6,68 anos	9,00 (4,92 - 14,48)
PIO Olho Direito	14,60 ± 2,37mmhg	15,50 (12,91 – 16,29)
PIO Olho Esquerdo	14,50 ± 2,80mmhg	15,50 (12,49 – 16,50)
ESC Olho Direito	0,32 ± 0,16mmhg	0,30 (0,20 – 0,43)
ESC Olho Esquerdo	0,32 ± 0,18mmhg	0,30 (0,19 – 0,45)

Teste de normalidade: Shapiro, \*Significativo (Distribuição não normal)

Tabela 3 – Comparação da PIO entre o Olho Direito e Esquerdo quanto as variável escavação

Variáveis	Número de casos (n=10)		
	Olho Direito	Olho Esquerdo	P
PIO	15,50 (12,91 – 16,29)	15,50 (12,49 – 16,50)	0,730
Escavação	0,30 (0,20 – 0,43)	0,30 (0,19 – 0,45)	0,480

Teste: Wilcoxon



Tabela 4 – Regressão linear das variáveis quanto ao tempo de enxaqueca

Variável	R <sup>2</sup>	P	IC (95%)
PIO Olho Direito	0,050	0,535	-0,202 – 0,360
PIO Olho Esquerdo	0,080	0,430	-0,209 – 0,446
ESC Olho Direito	0,085	0,414	-0,026 – 0,012
ESC Olho Esquerdo	0,205	0,185	-0,032 – 0,007

## Discussão

A CCD é uma síndrome que representa a principal demanda por atendimento neurológico em centros especializados em cefaléia.<sup>4</sup> É causa de grande impacto sobre os pacientes, que são duas vezes mais propensos a sofrer depressão, ansiedade, dor crônica e utilizam mais frequentemente os serviços de saúde.<sup>2</sup>

A migrânea crônica foi escolhida para o nosso estudo por ser a mais incapacitante das cefaléias, devido ao seu caráter de dor, sua frequência quase diária e seus impactos negativos sobre organismo, saúde mental e relacionamento social do portador. Os pacientes com migrânea crônica são duas vezes mais propensos a sofrer depressão, ansiedade, dores crônicas e utilizam mais frequentemente os serviços de saúde.

A Organização Mundial de Saúde considera a migrânea como uma das doenças mais incapacitantes. Ela leva em consideração o fato especial de que, quem viveu um dia

com migrânea é tão incapacitante como um dia vivido com demência, tetraparesia, psicose e até mais incapacitante do que a cegueira, paraparesia ou artrite reumatóide.<sup>20</sup>

É notável o abuso de analgésicos nos pacientes que procuram os ambulatórios especializados em cefaléias. Geralmente são casos de pacientes com migrânea crônica que por alguma dificuldade intrínseca ou extrínseca de procurarem atendimento, abusam de medicações que sabidamente cronificam a dor, definindo a cefaléia por abuso de medicação.

O uso indiscriminado destes analgésicos gera um ciclo vicioso de dor que então leva o indivíduo à procurar o auxílio médico, explicando a importância da inclusão dos pacientes diagnosticados com cefaléia por abuso de medicação neste presente estudo.

Em nosso estudo, do total de prontuários de pacientes diagnosticados com CCD, houve predomínio do sexo feminino (86,8%). Nos pacientes estudados, a

proporção se manteve parecida (90%) para o mesmo sexo e todos eram da raça branca, semelhante ao encontrado em outro estudo , reforçando que o sexo feminino e ser caucasiano são fatores de risco importantes.<sup>5</sup>

De acordo com a maioria dos autores, a dor geralmente é unilateral, de qualidade pulsátil, intensidade moderada ou intensa, agravada por atividade física, que é acompanhada por náuseas ou vômitos, fotofobia ou fonofobia.<sup>1,2</sup> Quanto à localização da dor, houve uma variação na descrição desta por parte de cada paciente (Tabela 1) .

É interessante observar que dois pacientes apresentaram escavações aumentadas , porém não apresentaram alterações significativas sugestivas de glaucoma na campimetria e OCT. Devemos ressaltar que ambos os casos apresentam uma média de idade de 30 anos ; na qual, o GPN pode ainda não ter sido manifestado por ser uma doença insidiosa. A presença de escavação mas sem perda de campo visual ou redução da camada de células ganglionares da retina .Pode sugerir estar relacionada a isquemia transitoria da cabeça do nervo optico alterando a autoregulação, que associados a fatores geneticos e ao tempo prolongado poderia levar as perdas campimetricas futuras.<sup>10,11,13,15-17</sup>

O estudo apresentou um numero reduzido de participantes limitando os

resultados do ponto de vista estatístico .Devemos salientar que este é um estudo piloto em que se pretende aumentar o numero de participantes para obter-se um melhor resultado estatístico. O estudo tentou indentificar a possibilidade de CCD como causa base para formação do GPN . Não foi observado no presente estudo dados significativos , que corroboram esta possível correlação.

### **Conclusão**

Para comprovar essa possível relação, apesar de que nosso estudo tenha demonstrado que não houve significância estatística na correlação entre Cefaléia Crônica Diária e Glaucoma de Pressão Normal, entendemos a necessidade que haja mais pesquisas sobre o tema, com estudos duplo-cego randomizados e multicentricos .

Se for comprovada a relação entre Cefaléia Crônica Diária e Glaucoma de pressão normal, os pacientes poderão se beneficiar de assistência e tratamento precoce, afim de impedir limitações por danos oftalmológicos silenciosos e irreversíveis, visto que a CCD por si, já causa limitações sociais, com impactos nas atividades cotidianas e laborais.

### **Referências**

1. Guerrero-Peral AL. Migraña crónica: manifestaciones clínicas y diagnóstico

- diferencial. *Rev Neurol* 2012; 54(Supl 2):S21-9.
2. Pozo-Rosich P. Migraña crónica: epidemiología e impacto. *Rev Neurol* 2012; 54 (Supl 2):S3-11.
  3. Carod-Artal FJ, Irimia P, Ezpeleta D. Migraña crónica: definición, epidemiología, factores de riesgo y tratamiento. *Rev Neurol* 2012;54:629-37.
  4. Silva Junior AA, Tavares RM, Lara RP, Faleiros BE, Gomez RS, Teixeira AL. Frequência dos tipos de cefaleia no centro de atendimento terciário do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais. *Rev Assoc Med Bras.* 2012; 58(6):709-13.
  5. Da Silva A, Costa EC, Gomes JB, Leite FM, Gomez RS, Vasconcelos LP, et al. Chronic headache and comorbidities: a two-phase, population-based, cross-sectional study. *Headache* 2010; 50(8):1306-12.
  6. González MSR. Migraña crónica: fisiopatología. *Rev Neurol* 2012; 54 (Supl 2):S13-9.
  7. Ashina S, Lyngberg A, Jensen R. Headache characteristics and chronification of migraine and tension-type headache: a population-based study. *Cephalalgia* 2010; 30(8): 943-52.
  8. Chiapparini L, Ferraro S, Grazi L, Bussone G. Neuroimaging in chronic migraine. *Neurol Sci* 2010; 31(Suppl 1):S19-22.
  9. Rocca MA, Ceccarelli A, Falini A, Colombo B, Tortorella P, Bernasconi L, et al. Brain gray matter changes in migraine patients with T2 visible lesions: a 3T MRI study. *Stroke* 2006; 37(7):1765-70.
  10. Tavares IM, Mello PA. Glaucoma de pressão normal. *Arq Bras Oftalmol.* 2005; 68(4):565-75.
  11. Krupin T, Liebmann JM, Greenfield DS, Rosenberg LF, Ritch R, Yang JW, et al. The Low-pressure Glaucoma Treatment Study (LoGTS) Study design and baseline characteristics of enrolled patients. *Ophthalmology.* 2005; 112(3):376–85.
  12. Krupin T, Liebmann JM, Greenfield DS, Ritch R, Gardiner S; Low-Pressure Glaucoma Treatment Study Group. A randomized trial of brimonidine versus timolol in preserving visual function: results from the Low-Pressure Glaucoma Treatment Study. *Am J Ophthalmol* 2011; 151(4):671-81.
  13. Cursiefen C, Wisse M, Cursiefen S, Junemann A, Martus P, Korth M. Migraine and tension headache in high-pressure and normal-pressure glaucoma. *Am J Ophthalmol* 2000;129(1):102-4.
  14. Bunting H, Still R, Williams DR, Gravenor M, Austin MW. Evaluation of plasma glutamate levels in normal tension glaucoma. *Ophthalmic Res* 2010;43:197–200.
  15. Grimm C, Willmann G. Hypoxia in the eye: A two-sided coin. *High Alt Med Biol.* 2012; 13(3):169-75.
  16. Faridi O, Park SC, Liebmann JM, Ritch R. Glaucoma and obstructive sleep apnoea

syndrome. *Clin Experiment Ophthalmol* 2012; 40(4):408–419.

17. Drance S, Anderson DR, Schulzer M: Collaborative Normal-tension Glaucoma Study Group. Risk factors for progression of visual field abnormalities in normal-tension glaucoma. *Am J Ophthalmol*. 2001; 131(6): 699-708.

18. Fuse N, Takahashi K, Akiyama H, Nakazawa T, Seimiya M, Kuwahara S, et al. Molecular genetic analysis of optineurin gene for primary open-angle and normal tension glaucoma in the Japanese population. *J Glaucoma*. 2004; 13(4): 299-303.

19. Sarfarazi M, Child A, Stoilova D, Brice G, Desai T, Trifan OC, et al. Localization of the fourth locus (GLC1E) for adult-onset primary open-angle glaucoma to the 10p15-p14 region. *Am J Hum Genet*. 1998; 62(3):641-52.

20. Harwood RH, Sayer AA, Hirschfeld M. Current and future worldwide prevalence of dependency, its relationship to total population, and dependency ratios. *Bull World Health Organ* 2004; 82(4): 251-8.