

# Cefaleia em salvas: fisiopatogenia, clínica e tratamento

ELSA PARREIRA,<sup>1</sup> RAQUEL GIL GOUVEIA,<sup>2</sup> ISABEL PAVÃO MARTINS<sup>3</sup>

## RESUMO

*A Cefaleia em Salvas é, dentro das cefaleias primárias, a que apresenta a constelação clínica mais característica, tornando o diagnóstico bastante acessível. No entanto, dada a sua raridade, esta entidade é frequentemente ignorada pelos clínicos no diagnóstico diferencial das cefaleias. A importância do diagnóstico correcto é fundamental, pois esta violenta cefaleia tem uma abordagem terapêutica particular e, geralmente, bastante eficaz.*

*Nesta breve revisão pretende-se fazer um enquadramento etiológico e fisiopatológico desta patologia, descrever as suas características clínicas, com base nos critérios de diagnóstico existentes e relacionando-os com a realidade das séries descritas, abordar alguns aspectos relevantes do diagnóstico diferencial e propor os princípios de abordagem terapêutica mais consensuais e eficazes.*

## FISIOPATOGENIA

**A** Cefaleia em Salvas é, tal como a Enxaqueca, uma cefaleia primária, embora estejam descritos casos, raros, secundários a patologia craniana (tumores cerebrais, lesões orbitárias e do seio cavernoso e lesões vasculares cerebrais).<sup>1,2</sup> A sua causa é desconhecida e a sua fisiopatologia não está ainda totalmente esclarecida. A Cefaleia em Salvas possui uma série de características específicas que a distinguem das restantes cefaleias. Manifesta-se por episódios de dor muito intensa, unilateral, localizada ao território de distribuição cutânea do nervo trigémeo, acompanhada de sinais autonómicos ipsilaterais à dor e com um perfil temporal único e exclusivo.<sup>3</sup> Assim, surgem diariamente, com horário e com periodicidade circanual, ou seja, ocorrem ciclicamente, sempre na mesma altura do ano, nos chamados períodos de salva, alternando com períodos de remissão, livres de sintomas, que duram meses ou anos. Os mecanismos propostos para a

sua etiopatogenia deverão poder explicar todas as suas características clínicas: o tipo e localização da dor, os acompanhantes autonómicos e o padrão temporal.

A Cefaleia em Salvas pertence ao grupo das Cefaleias Trigémico-autonómicas (TACs),<sup>3</sup> denominação que engloba um grupo de cefaleias com patogénese semelhante, apresentando-se com dor unilateral no território do trigémeo acompanhada de manifestações autonómicas ipsilaterais. Para além da Cefaleia em Salvas pertencem a este grupo outras cefaleias muito mais raras, como por exemplo a hemicrânia paroxística e o *Short-lasting neuralgiform headache with conjunctival injection and tearing* (SUNCT).<sup>3</sup> Os acompanhantes autonómicos podem surgir isoladamente ou em associação entre si, tendo sido identificados 3 grupos de sinais:<sup>4</sup> os mais frequentes são resultantes de activação parassimpática (lacrimejo, injeção conjuntival e rinorreia), depois os resultantes de defeito simpático (miose e ptose) e, por fim, os mediados pelo parassimpático (congestão nasal, edema da pálpebra e sudorese da fronte). O resultado de diversos estudos realizados em animais e em humanos sugerem que as manifestações clínicas das Cefaleias Trigémico-autonómicas resultam da activação do sistema trigémico-vascular e do reflexo trigémico-autonómico.<sup>5,6</sup> As vias do reflexo trigémico-autonómico são constituídas pelas conexões entre o núcleo

1. Assistente Graduada de Neurologia.  
Serviço de Neurologia - Hospital  
Fernando Fonseca

2. Assistente de Neurologia. Hospital  
de Santa Maria. Lisboa

3. Professora de Neurologia,  
Faculdade de Medicina de Lisboa,  
Neurologista, Directora da Consulta de  
Cefaleias.  
Hospital Santa Maria. Lisboa

do trigêmeo e as vias parassimpáticas do nervo facial, situadas ao nível do tronco cerebral. Estímulos dolorosos que atinjam o núcleo do trigêmeo activam o núcleo salivar superior do nervo facial, responsável pela activação parassimpática. Esta activação parassimpática leva ao aparecimento do lacrimejo, rinorreia, congestão nasal e à libertação de péptido intestinal vasoactivo (VIP) e óxido nítrico, que provocam vasodilatação e aumento do fluxo sanguíneo nas artérias meníngeas e extracranianas. Como resultado dessas alterações arteriais (vasodilatação e edema) ao nível da parede da carótida, o plexo simpático pericarotídeo pode tornar-se disfuncional, produzindo ptose e miose. A estimulação do nervo trigêmeo, através do reflexo trigémino-autonómico, causa pois uma activação autonómica, o que leva a uma resposta vasodilatadora cerebral, com um aumento do fluxo sanguíneo cerebral. Este efeito vasodilatador é também mediado pela activação antidrómica dos aferentes do trigêmeo, com libertação do péptido relacionado com o gene da calcitonina (PRGC). Na espécie humana, a activação do sistema trigémino-vascular (caracterizada por um aumento do PRGC na circulação venosa craniana) ocorre na Enxaqueca, na Cefaleia em Salvas e na Hemicrânia Paroxística Crónica. A activação parassimpática com elevações marcadas dos níveis de VIP ocorre nas crises de Cefaleia em Salvas e de Hemicrânia Paroxística Crónica e associa-se a marcados sintomas autonómicos. A existência de vasodilatação cerebral foi confirmada através de estudos de Tomografia de Emissão de Positrões (PET) e Angio-Ressonância Magnética Nuclear (RMN),<sup>7</sup> durante crises espontâneas e desencadeadas e noutros tipos de dor cefálica, que demonstraram activação nas grandes artérias da base do cérebro. A dilatação dos vasos cranianos não é específica de nenhum tipo par-

ticular de cefaleia, mas ocorre por haver uma activação neurovascular genérica nos quadros dolorosos cefálicos, mediada pelo reflexo trigémino-autonómico. Estes achados fornecem a base anatómica para a ocorrência de dor no território do primeiro ramo do trigémio (V1) e os sinais autonómicos ipsilaterais. Aceita-se pois, actualmente, que a Cefaleia em Salvas – à semelhança da Enxaqueca – seja uma cefaleia neurovascular com activação do sistema trigémino-vascular, embora o local de activação desse sistema seja diferente do da Enxaqueca.<sup>8</sup>

A característica clínica mais marcante da Cefaleia em Salvas é, como já referido, a sua periodicidade, muito bem definida, com um ritmo circadiano e circanual. O início do período de salva está relacionado com a duração do fotoperíodo, sendo mais frequente em Julho e em Janeiro, ou seja, os períodos de salva têm início geralmente pouco tempo após o maior e o menor dia do ano, respectivamente. Este ritmo com horário é impossível de explicar exclusivamente através de mecanismos hemodinâmicos, o que esteve na origem da teoria de que as crises estão relacionadas com o relógio biológico. Nos humanos, este relógio está localizado na substância cinzenta hipotalâmica, numa área denominada núcleo supraquiasmático. O hipotálamo regula os sistemas endócrinos através da modulação rítmica e fásica das hormonas hipofisárias e da melatonina, de modo a manter a homeostase. Ao detectar-se a diminuição dos níveis séricos de testosterona nos homens em período de salvas, foi encontrada a primeira prova do envolvimento do hipotálamo nestas cefaleias. Posteriormente, foram também observadas alterações no ritmo secretório circadiano da Hormona Luteinizante (LH), cortisol e prolactina bem como respostas alteradas aos estímulos na secreção de cortisol, LH, Hormona Foliculoestimulante (FSH),

prolactina, hormona do crescimento e Hormona Tiroestimulante (TSH) nos doentes com Cefaleia em Salvas.<sup>9,10</sup> Também a produção de melatonina (dependente do controlo pelo núcleo supraquiasmático e da exposição à luz) está diminuída; o pico de concentração nocturna está reduzido e a acrofase (o tempo que medeia entre a meia-noite e o pico de concentração) está atrasado. A prova mais convincente do envolvimento do hipotálamo na patogénese da Cefaleia em Salvas foi obtida através de exames funcionais e morfométricos. May e colaboradores<sup>8</sup> demonstraram, usando tomografia de emissão de positrões, que existe uma marcada activação funcional da substância cinzenta ventral hipotalâmica ipsilateral nas crises agudas induzidas pela nitroglicerinina. Este padrão de activação não ocorre nem na Enxaqueca nem na dor experimental provocada por injeção de capsaicina na região frontal, nem em doentes com Cefaleia em Salvas fora dos períodos de salva, mas ocorre noutras cefaleias trigémino-autonómicas, como é o caso do SUNCT.<sup>7</sup> A análise morfométrica de RMN<sup>11</sup> de 25 doentes com Cefaleia em Salvas revelou uma importante diferença na densidade da substância cinzenta hipotalâmica quando comparada com a de 29 controlos saudáveis. Os doentes com cefaleias tinham um aumento do volume hipotalâmico numa área muito próxima daquele que sofre activação no PET. A co-localização de alterações funcionais e morfológicas numa definida região hipotalâmica identificou a localização anatómica da lesão ao nível do Sistema Nervoso Central (SNC) na Cefaleia em Salvas. O envolvimento do hipotálamo é também confirmado pela eficácia terapêutica da utilização de um neuroestimulador colocado no hipotálamo ventral posterior<sup>12</sup> e que tem sido utilizado com sucesso em vários doentes com Cefaleia em Salvas Crónica refractária à terapêutica médica.

A natureza da disfunção hipotalâmica não está ainda esclarecida mas provavelmente o seu papel na génese das cefaleias tem a ver com a existência de conexões directas entre o hipotálamo e o sistema do trigémeo assim como com o efeito modulador que o hipotálamo tem sobre as vias nociceptivas e vias autonómicas.<sup>8</sup> Em doentes com Cefaleias em Salvas foi demonstrado, através de espectroscopia por RMN, que existe uma disfunção neuronal ao nível do hipotálamo.<sup>13,14</sup>

Até há cerca de 10 anos a Cefaleia em Salvas não era encarada como uma cefaleia hereditária. No entanto, estudos recentes sugerem que cerca de 5% dos casos têm uma natureza hereditária.<sup>15</sup> Existem vários relatos de gémeos monozigóticos concordantes para esta entidade e inquéritos genéticos epidemiológicos revelam que os familiares directos de portadores de Cefaleia em Salva têm um risco 5 a 18 vezes maior que a população geral de virem a sofrer deste tipo de cefaleias, sendo nos familiares de segundo grau o risco de 1 a 3 vezes.<sup>16</sup> O modo de transmissão é, provavelmente, autossómico dominante com baixa penetrância nalgumas famílias e autossómico recessivo ou multifactorial noutras famílias. Não foram ainda identificados gene(s) responsáveis, embora recentemente tenha sido descrita uma associação com o gene HCRTR2 (receptor da hipocretina).<sup>17,18</sup>

## CLÍNICA

A Cefaleia em Salvas é uma cefaleia rara, sendo que um estudo recente adianta uma prevalência aproximada de 1/500.<sup>15</sup> Em Portugal, um estudo epidemiológico, realizado em 1995, revela uma prevalência de 0,05%.<sup>19</sup> Ao contrário da maioria das cefaleias, ocorre mais frequentemente em indivíduos do sexo masculino, sendo a razão aproximada

entre ambos os sexos de 3,7 $\sigma$ :1 $\phi$ <sup>20-22</sup> (variando de 7,1:1<sup>23</sup> até 2,5:1<sup>24</sup>).

A idade de início dos sintomas é, em média, aos 30<sup>23,24</sup> – 32<sup>20,21</sup> anos, existindo alguma evidência de que as formas de apresentação episódica podem ter um início mais precoce – cerca dos 28 anos<sup>19,23</sup> – e as formas crônicas ligeiramente mais tardio – cerca dos 35 a 37 anos.<sup>19,23</sup> No entanto, as séries incluem casos com inícios variando entre os 5<sup>20</sup> e os 69<sup>23</sup> anos de idade, sendo a nossa experiência bastante sobreponível (dos 7 aos 71 anos, média 33 anos.<sup>22</sup>

Estes indivíduos têm, muito frequentemente, antecedentes pessoais de tabagismo activo (67%) ou ex-tabagismo (17 a 21%).<sup>19,21</sup> Está também descrita comorbilidade com doença péptica,<sup>25,26</sup> hábitos alcoólicos<sup>26</sup> e enxaqueca (26%) existindo, em cerca de 36% dos casos, história familiar de enxaqueca.<sup>24</sup> Apenas 5% destes indivíduos têm uma história familiar de cefaleia em salvas;<sup>24</sup> no entanto, está documentado um aumento do risco de 5 a 18 vezes de ocorrência desta cefaleia em familiares de 1º grau dos afectados e de 1 a 3 vezes em familiares de 2º grau.<sup>15</sup>

### CRITÉRIOS DE DIAGNÓSTICO

Os critérios de diagnóstico da Cefaleia em Salvas, tal como os de todas as outras cefaleias, estão previstos na segunda edição da Classificação das Cefaleias da Sociedade Internacional de Cefaleias,<sup>3,27</sup> cuja versão portuguesa<sup>27</sup> se encontra disponível *on-line* ([www.spneurologia.org](http://www.spneurologia.org)).

Os critérios de diagnóstico da Cefaleia em Salvas são os seguintes:

- A. Pelo menos 5 crises preenchendo os critérios de B a D
- B. Dor severa ou muito severa, unilateral, orbitária, supra-orbitária e/ou temporal, durando de 15 a 180 minutos, se não tratada.

C. A cefaleia acompanha-se de, pelo menos, um dos seguintes aspectos:

- 1. hiperémia conjuntival e/ou lacrimação, ipsilaterais
  - 2. congestão nasal e/ou rinorreia ipsilaterais
  - 3. edema palpebral ipsilateral
  - 4. sudorose 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 outra alteração

### Cefaleia em Salvas Episódica

A. Crises preenchendo os critérios de A a E para 3.1 Cefaleia em Salvas

B. Pelo menos dois períodos de Cefaleia em Salvas durando de sete a 365 dias e separados por períodos de remissão  $\geq 1$  mês.

### Cefaleia em Salvas Crónica

1. Crises preenchendo os critérios de A a E para 3.1 Cefaleia em Salvas

2. As crises ocorrem por mais de um ano sem períodos de remissão ou com períodos de remissão durando menos que um mês.

Estes critérios são puramente clínicos e reflectem os dois aspectos fundamentais desta entidade – os sintomas/ sinais e o perfil temporal.

### SINTOMAS E SINAIS

O sintoma fulcral desta entidade é a dor, que deve ser caracterizada classicamente tal como qualquer outra dor. O tópico B dos critérios de diagnóstico inclui a caracterização dos ataques álgicos, definindo-os como uma cefaleia de intensidade severa ou muito severa (excruciante), sendo esta característica muito constante e homogênea entre as séries – 99,2<sup>21,23</sup> a 100%<sup>20</sup> dos doentes apresentam esta intensidade de dor, o que é também verdade no nosso país

(98,8%<sup>22</sup>). Assim, é muito rara esta entidade cursar com uma dor de intensidade ligeira a moderada, a não ser quando os doentes se encontram sob terapêutica profiláctica.

A lateralidade da dor também é muito característica, sendo unilateral em 99%<sup>20,21</sup> a 100%<sup>23,24</sup> dos casos nas grandes séries e na nossa realidade (98,8%<sup>22</sup>). Na maioria dos doentes as crises são unilaterais constantes, isto é, são sempre à direita ou sempre à esquerda em cada indivíduo ao longo da vida. No entanto, os ataques podem afectar alternadamente ambos os lados entre surtos (em 18% dos casos<sup>19</sup>) e mesmo dentro do mesmo surto em 14% dos casos, pelo que a unilateralidade deve ser considerada fundamental para o diagnóstico, mas não a sua consistência, em termos de lado afectado. A localização da dor é um aspecto menos homogéneo, sendo por definição uma dor orbitária, supraorbitária ou temporal, reflectindo um padrão de envolvimento do primeiro ramo do nervo trigémeo (ramo oftálmico). Embora as grandes séries e a nossa própria experiência refiram que a localização da dor se encontra neste território em 95%<sup>20,22</sup> a 99,6%<sup>21</sup> dos casos, todas as séries descrevem outras localizações. Na maioria dos doentes há uma dor máxima nesta região e irradiação dessa dor para o vértex ou região do pavilhão auricular, para as regiões malar e maxilar (face e dentes), para a zona occipito-cervical ou mesmo para o ombro.

Nas grandes séries descrevem-se casos onde a dor máxima está localizada fora da região definida, nas regiões frontal,<sup>20,24</sup> occipital, parietal<sup>20</sup> ou no malar, maxilar superior e mandíbula (dentes).<sup>24</sup> De facto, na nossa série, 5% dos doentes tinham dores intensas em localizações menos frequentes e 3,3% tinham já extraído dentes saudáveis na expectativa de melhorar.<sup>22</sup>

A duração dos ataques algícos é definida de 15 a 180 minutos mas este é tam-

bém um dos pontos no qual existe alguma inconsistência na apresentação clínica. As séries descrevem ataques com menos de 15 minutos de duração em 0,6%<sup>21</sup> a 4%<sup>20</sup> dos casos, enquadrando também a nossa realidade com 1,2%.<sup>22</sup> Crises de duração muito curta impõem o diagnóstico diferencial com outras cefaleias trigémino-autonómicas, tal como discutido no tópico do diagnóstico diferencial. Ataques com mais de 180 minutos de duração ocorrem com mais frequência, em 0,9% numa série<sup>24</sup> e entre 9,2%<sup>23</sup> a 12,7%<sup>20,21</sup> nas restantes. A nossa realidade é intermédia, identificando 4,8%<sup>22</sup> dos casos com esta duração. Este aspecto mais inconsistente entre as séries é, provavelmente, devido à variabilidade inter e intra-individual nesta patologia, ao facto da recolha da história clínica implicar um viés de memória por parte dos doentes, mas também devido à variabilidade da própria doença.<sup>21,28,29</sup>

Por último, é fundamental determinar a existência e caracterizar os sintomas acompanhantes. Os clássicos são os sintomas autonómicos homolaterais, tais como definidos nos critérios de diagnóstico, sendo mais frequentemente reportados o lacrimejo (77,7%<sup>22</sup> a 91%<sup>24</sup>), a injeção conjuntival (63%<sup>22,23</sup> a 77%<sup>24</sup>), a ptose/edema palpebral (58,7%<sup>22,23</sup> a 74%<sup>24</sup>), a obstrução nasal (32,5%<sup>22,23</sup> a 75%<sup>24</sup>) e a rinorreia (36,1%<sup>22,23</sup> a 72%<sup>24</sup>). No entanto, os sintomas autonómicos podem estar ausentes nesta entidade – o que ocorre em 2,8%<sup>23</sup> a 6,9%<sup>20</sup> dos casos – sendo o diagnóstico assegurado pela determinação do comportamento durante a crise, que tipicamente é agitado ou irrequieto, por vezes com alguma agressividade<sup>30</sup> em 69%<sup>20-22</sup> a 93%<sup>24</sup> dos indivíduos.

Outros sintomas acompanhantes, não se encontrando incluídos na classificação, estão presentes em cerca de 80% dos indivíduos<sup>20,23</sup> e incluem sintomatologia típica da enxaqueca, como fotofobia (44,1% a 56%),<sup>20,21,23,24</sup> náuseas

(28,5% a 50%),<sup>20,21,23,24</sup> vômitos (11,0% a 23,9%)<sup>20,21,23,24</sup> e até aura (14%);<sup>24</sup> e outros, tais como ansiedade (6,3% a 22,7%),<sup>20,23</sup> sudorese (11,0% a 17,5%),<sup>20,23</sup> frio (<5% a 36,2%)<sup>20,23</sup> e eructações (11,2%).<sup>20</sup>

Da mesma forma, outras características clássicas da descrição da dor, por não serem tão constantes, não pertencem aos critérios de diagnóstico. No entanto, pode e deve-se inquirir sobre a qualidade da dor, que é mais frequentemente descrita como pulsátil<sup>22</sup> (53%) ou com outras descrições mais bizarras,<sup>22</sup> (24%) tais como “uma bomba de ar comprimido a encher as veias”, “a re-bentar”, “corda a esticar”, “ferro a espetar”, “osso a dilatar”, “massacrar”, ou “dor de dentes”. Alguns doentes<sup>22</sup> descrevem uma dor tipo nevrálgica (12%) ou tipo peso (11%). Da mesma forma, é importante determinar a forma de instalação, que pode ser abrupta ou precedida de sintomas premonitórios vagos,<sup>31</sup> existindo casos em que os episódios algóicos são precedidos de aura visual.<sup>24,32</sup>

Os factores precipitantes mais habituais dos ataques são o sono (19%),<sup>22</sup> a ingestão de vasodilatadores, tais como o álcool (63,5% a 90%),<sup>22,24</sup> os nitratos e a histamina (38%),<sup>33</sup> e, nalguns doentes, o calor (4,8%).<sup>22</sup>

Por último, os factores de alívio mais frequentemente descritos como eficazes são a medicação (utilizada em 94% dos doentes, eficaz em cerca de 90% destes), a aplicação de frio local (utilizado em 62% dos doentes, eficaz em cerca de 78% destes) e o sono (utilizado em 19% dos doentes, eficaz em todos). Outras medidas, frequentemente utilizadas, são o isolamento (92%) e a pressão ou massagem local (93%), apesar de apenas 27% dos doentes relatarem alguma eficácia destas medidas no alívio da dor.<sup>34</sup>

### Perfil Temporal

Talvez o aspecto mais característico

desta entidade seja o seu perfil temporal. Por definição, os ataques ou crises de Cefaleia em Salvas ocorrem com uma frequência diária de 1 em dias alternados a 8 por dia (sem terapêutica), sendo que em 3%<sup>21</sup> dos casos podem ocorrer com uma frequência menor e em 1% dos casos com frequência maior.<sup>21</sup> Na nossa série,<sup>22</sup> a média de crises diárias é 1,7, variando de 1 por semana a 7 por dia.

Uma das particularidades destas crises é a tendência de ocorrer num horário particular em cada indivíduo, sendo o mais habitual a existência de uma crise nocturna (58 a 77% dos casos),<sup>21,22,24</sup> habitualmente associada ao início do sono REM.<sup>35</sup>

Na maioria dos doentes (76,2% a 86,7%),<sup>21-24</sup> as crises ocorrem em salvas ou surtos que são intercalados por longos períodos sem qualquer sintomatologia – Cefaleia em Salvas Episódica. Estes surtos ocorrem, em média, uma vez por ano,<sup>22,24</sup> variando entre 1 em cada 5 anos a cerca de 6 por ano,<sup>22</sup> e duram em média 5,8<sup>22</sup> a 8,6 semanas;<sup>24</sup> a maioria (63,2%) tem uma duração entre 1-3 meses.<sup>23</sup>

Tal como as crises, os surtos têm uma periodicidade sazonal em 61,9% dos casos, estando a sua frequência associada ao número de horas de luz diurna, isto é, cerca de 2 semanas após solstícios de Verão e Inverno.<sup>36</sup> De facto, 34%<sup>22</sup> a 43%<sup>24</sup> dos doentes têm surtos na Primavera e no Outono.

Treze<sup>22,23</sup> a 23,8%<sup>21,24</sup> dos doentes, porém, têm crises consecutivas, sem ser possível distinguir períodos livres ou existem pequenos períodos sem sintomas com menos de um mês de duração – Cefaleia em Salvas Crónica.

### História Natural

Existem poucas séries que avaliaram a história natural desta entidade de forma sistemática, mas todas são homogêneas, relatando que a maioria dos doentes mantém a sua frequência de

surtos anual individual e regular ao longo dos anos (86%), assim como a duração dos surtos (69%) e o número de crises diárias (51%).<sup>37</sup> Apesar disto, uma série recente relata que 22% dos doentes têm apenas um surto, após 9 anos de seguimento,<sup>38</sup> o que traduz um comportamento mais benigno do que a impressão clínica.

O que ocorre com frequência é uma alteração do padrão dos surtos, sendo que 4 a 20% dos doentes que iniciam a doença com uma forma episódica podem evoluir para a cronicidade e 22 a 33% dos crónicos podem reverter a episódicos.<sup>39,40</sup>

### Diagnóstico Diferencial

Três a 5% dos doentes com um quadro clínico sugestivo de Cefaleia em Salvas podem ter uma causa secundária, pelo que o último critério de diagnóstico implica a exclusão de patologia subjacente. Os dois diagnósticos diferenciais mais relevantes são o glaucoma de ângulo fechado,<sup>41</sup> que cursa com dor ocular intensa e intermitente e hiperémia conjuntival, e a dissecação carotídea espontânea ou pós-traumática,<sup>42</sup> que pode originar uma dor hemicraniana com irradiação cervical, acompanhada de um síndrome de Horner homolateral. No entanto, outras doenças vasculares, tais como as malformações vasculares<sup>43-45</sup> e aneurismas da carótida interna ou da artéria comunicante anterior, com envolvimento do seio cavernoso,<sup>46,47</sup> tumores, tais como adenomas da hipófise (prolactinoma, microadenoma secretor de hormona do crescimento)<sup>46,48-50</sup> e meningiomas,<sup>51,52</sup> lesões inflamatórias (casos raros de sinusite maxilar<sup>53</sup> e de pseudotumor inflamatório da órbita<sup>54</sup> e lesões do nervo trigémio (placas de desmielinização<sup>55</sup> ou neurinomas<sup>56</sup>) foram descritos como causadores deste síndrome.

No entanto, deve-se salientar que a maioria destes doentes apresenta um quadro clínico de alguma forma atípi-

co, quanto mais não seja pela sua evolução ou resposta à terapêutica. Assim, perante alguma característica atípica na apresentação clínica pode ser importante efectuar uma avaliação oftalmológica, com medição da pressão intra-ocular, um estudo de *doppler* dos vasos do pescoço e eventualmente uma tomografia computadorizada de crânio e órbitas, se considerado adequado perante cada caso.

Outras cefaleias primárias também fazem diagnóstico diferencial com esta entidade, nomeadamente a Hemicrânia Paroxística e o SUNCT.<sup>57</sup>

### TRATAMENTO

A Cefaleia em Salvas é uma das raras causas de suicídio por cefaleias.<sup>58</sup> Caracteriza-se por dores excruciantes, que ocorrem sobretudo de noite, interrompendo o sono. A sua repetição provoca cansaço, ansiedade, depressão e conduz ao consumo exagerado de analgésicos. Estes problemas tornam-se particularmente difíceis nos surtos prolongados e nos doentes com formas crónicas.<sup>59</sup>

Todavia, tem havido poucos avanços na terapêutica deste tipo de cefaleia, se exceptuarmos a introdução do sumatriptano injectável nos anos 90. Esta carência deve-se, em parte, a problemas éticos e metodológicos relacionados com a intervenção terapêutica nesta entidade.

Em primeiro lugar, a relativa raridade desta cefaleia<sup>60</sup> dificulta o recrutamento de doentes para ensaios clínicos. Esta limitação é agravada pela variabilidade da duração dos surtos e das crises,<sup>28</sup> variação que torna difícil destrinçar a remissão espontânea da resposta terapêutica. É igualmente difícil estipular o número de crises diárias que podem ser tratadas com o fármaco experimental (ou com a medicação de recurso), uma vez que existe sempre um efeito de “car-

ry-over". Outro problema advém do escasso efeito placebo que se observa na Cefaleia em Salvas e que impede, do ponto de vista ético, a realização de ensaios controlados com placebo durante longos períodos de tempo (requerimento essencial para avaliar a eficácia de uma terapêutica profiláctica).<sup>61</sup> Desta forma, a realização de ensaios abertos (sem ocultação) ou em ocultação simples é inteiramente justificada nesta patologia. Esses ensaios devem ser vistos como estudos piloto ou geradores de hipóteses a confirmar em ensaios controlados. Por todos estes motivos e pelo desconhecimento dos mecanismos patogénicos subjacentes à Cefaleia em Salvas, a terapêutica existente é ainda, em grande parte, empírica e muitas vezes sem eficácia comprovada em estudos aleatorizados e controlados com placebo. A terapêutica da cefaleia é inteiramente dirigida à dor, e não às manifestações autonómicas desta síndrome, embora as últimas se relacionem com a intensidade da crise.<sup>62</sup>

### Terapêutica médica

As intervenções farmacológicas na Cefaleia em Salvas dividem-se em dois tipos: sintomática e profiláctica.

A terapêutica sintomática destina-se ao tratamento agudo da crise, sendo o seu objectivo diminuir a intensidade e a duração da mesma, induzir uma melhoria rápida e evitar a sua recorrência imediata. Os critérios de eficácia usados para a terapêutica sintomática são: a) a percentagem de crises eficazmente tratadas num intervalo de tempo pré-determinado e, b) o tempo necessário para a obtenção de alívio.

A terapêutica preventiva, pelo contrário, destina-se a reduzir a frequência das crises durante um determinado período de tempo. Este deve ser suficientemente longo para permitir o efeito do fármaco, mas não tão longo que se sobreponha à remissão espontânea do surto. A terapêutica profiláctica é feita

diariamente, em doses que se vão aumentando e ajustando progressivamente, e deve ser mantida até o doente estar cerca de 2 semanas seguidas sem crises.

Há ainda conselhos gerais que devem ser dados ao doente, nomeadamente a interrupção completa do consumo de álcool e outros vasodilatadores e evitar as sestras e o calor<sup>63</sup> durante os surtos, pois todos estes factores podem desencadear crises. Muitos doentes, tal como os doentes com enxaqueca,<sup>64</sup> notam alívio da dor através da aplicação local de frio. A acupunctura, eficaz em várias situações de dor, só alivia cerca de 16% dos doentes com Cefaleia em Salvas, e apenas no primeiro surto, não se mantendo eficaz em surtos subsequentes.

### Terapêutica sintomática de crise

As duas intervenções mais eficazes na crise são o sumatriptano subcutâneo e a inalação de O<sub>2</sub>. A taxa de resposta é de 75%-80%.

O oxigénio em alto débito (7-10 L/min) é inalado por máscara nasal, durante 15 minutos, de preferência com o doente sentado e inclinado para diante. A sua administração provoca alívio em 5 a 10 minutos e não tem efeitos adversos (na ausência de patologia respiratória). Tem todavia o inconveniente de não ser transportável, estando reservado sobretudo para as crises nocturnas, quando o doente se encontra em casa e pode ter a garrafa por perto.

O sumatriptano é administrado na forma subcutânea (6 mg), através de um auto injector que o doente pode utilizar em casa. Esta terapêutica é muito eficaz, produz um alívio rápido, que se inicia aos 5 minutos e é evidente aos 15 minutos em 74% dos doentes. A eficácia mantém-se ao longo das crises.<sup>65</sup> A dose máxima recomendada é de 2 doses por dia. Contudo, o sumatriptano é dispendioso e está contra-indicado na cardiopatia isquémica e outras situações de insuficiência vascular (insufi-

ciência vascular periférica, doença cérebro-vascular isquémica) e nos casos de HTA não controlada, pelo seu efeito vasoconstrictor. Também não deve ser utilizado depois dos 65 anos. Além disso, alguns doentes não toleram os seus efeitos adversos, embora estes sejam transitórios (rubor, sensação de calor na cabeça e pescoço, aperto e constrição pré-cordiais, parestesias, dormência e formigueiros, tonturas e sensação de fraqueza). Doses mais baixas de sumatriptano subcutâneo poderão ter uma eficácia idêntica aos 6 mg.<sup>66</sup>

A terapêutica com outros triptanos (zolmitriptano, via oral ou intranasal) ou com o sumatriptano intranasal é menos eficaz do que com o sumatriptano subcutâneo, embora possa ser útil nalguns doentes, sobretudo nas formas episódicas de “cluster”. Pode-se tentar também a aplicação de anestésicos locais, como a lidocaína a 4%, na mucosa nasal, como terapêutica coadjuvante.

Os analgésicos, opiáceos e anti-inflamatórios não esteróides (AINES) não têm indicação específica na terapêutica da crise. A ergotamina por via oral não é suficientemente rápida para aliviar a crise em tempo útil. Contudo, a maioria dos doentes, em desespero, acaba por se automedicar com inúmeros fármacos durante as crises, sendo relativamente frequente o abuso medicamentoso em período activo da doença. É necessário alertar os doentes para as possíveis interações medicamentosas, nomeadamente entre a ergotamina e os triptanos. Deve ser respeitado um intervalo de, pelo menos, 24 horas entre a toma de ergotamina e os triptanos (ou de 6 horas entre os triptanos seguidos de ergotamina), devido à eventual potenciação de efeitos secundários, com risco de vasoconstrição prolongada.

#### **Terapêutica profiláctica**

Alguns fármacos, como o verapamil, o

carbonato de lítio, os corticóides e o metisergide, têm eficácia comprovada nas crises. Mercê dos seus efeitos adversos, alguns estão sobretudo indicados na Cefaleia em Salvas Episódica (administração por períodos curtos), enquanto outros podem ser usados nas formas crónicas de Cefaleia em Salvas (verapamil, lítio e também alguns anti-epilépticos).

A Cefaleia em Salvas Episódica responde a períodos breves de corticoterapia (metilprednisolona oral, iniciando-se com doses de 60 mg, no adulto, seguidas de desmame ao longo de duas a três semanas). Devem ser implementadas medidas para controlar os seus efeitos adversos (protecção gástrica, vigilância da TA, glicémia, etc).

A ergotamina (1-2 mg via oral ou rectal) pode ser útil na Cefaleia em Salvas Episódica, na antecipação das crises, sobretudo se estas ocorrem num horário previsível. Administra-se 1 hora antes da crise. Por exemplo, pode ser tomada ao deitar, nos indivíduos que sofrem de crises predominantemente nocturnas. Os seus principais efeitos adversos são as náuseas, mal-estar geral, dores abdominais, câibras musculares e vasoconstrição periférica. Está contra-indicado na gravidez, na patologia cardíaca isquémica, insuficiência vascular dos membros inferiores e nos indivíduos com fenómeno de Raynaud. Ao contrário da ergotamina, os triptanos não têm utilidade como profiláticos.

Quer a Cefaleia em Salvas Episódica quer a Crónica podem ser tratadas de forma contínua com verapamil, carbonato de lítio ou anti-epilépticos (valproato de sódio, topiramato ou gabapentina). Muitos doentes acabam por fazer uma combinação entre várias terapêuticas profiláticas, uma vez que nem sempre se obtém resposta a um dos fármacos isoladamente. A eficácia destas associações não está comprovada. A dose de verapamil, um antagonista

dos canais do cálcio, deverá ser individualizada.<sup>67</sup> A dose inicial, no adulto, é de 160 mg/dia (dividida em 2 a 4 tomas), podendo ser aumentada até 320-400 mg/dia, sendo a dose máxima diária 960 mg/dia. O aumento deve ser acompanhado de monitorização electrocardiográfica. O verapamil está contra-indicado nas perturbações da condução cardíaca, hipotensão, bradicardia e na insuficiência cardíaca. As principais reacções adversas são a fadiga, hipotensão, bradicardia, obstipação, retenção hídrica com edemas, tonturas e náuseas.

O carbonato de lítio (400 mg, 1 a 2 vezes por dia) deve ser administrado com controlo da litémia. O nível terapêutico encontra-se entre 0,5 e 1,5 mEq/L e o tóxico acima deste último valor. Os seus principais efeitos adversos são as queixas gastrointestinais (anorexia, náuseas, vômitos, diarreia), tremor, sonolência, poliúria, polidipsia e alteração da visão. Está contra-indicado na insuficiência cardíaca, na insuficiência renal e na gravidez.

Dentro dos anti-epilépticos, os mais utilizados são o topiramato e o valproato de sódio, embora existam estudos que sugerem a possível eficácia da gabapentina.<sup>68</sup> O topiramato (50-100 mg/dia) tem-se revelado eficaz nalguns estudos.<sup>69</sup> Pode causar défice de atenção, anorexia, perda de peso e parestesias. A dose habitual de valproato de sódio é de 500-1500 mg/dia, divididos em duas a três tomas diárias. A sua eficácia na Cefaleia em Salvas é controversa, pois diferentes estudos têm obtido resultados contraditórios. Está contra-indicado na insuficiência hepática e pode causar efeitos adversos, tais como sonolência, astenia, aumento de peso, alopecia, tremor, tonturas, insuficiência hepática aguda e trombocitopenia. Por isso, deverá ser feito um controlo da função hepática e da contagem de plaquetas durante a sua administração crónica.

### Terapêutica cirúrgica

Em casos de Cefaleia em Salvas Crónica, estritamente unilateral, a estimulação do hipotálamo posterior pode levar à remissão das crises. A experiência neste tipo de intervenção é restrita, mas poderá ser promissora e constituir uma alternativa terapêutica nos doentes com formas crónicas e muito incapacitantes de Cefaleia em Salvas.<sup>12,70</sup>

### REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Palmieri A, Mainardi F, Maggioni F, Dainese F, Zanchin G. . Cluster-like headache secondary to cavernous sinus metastasis. *Cephalalgia* 2005 Sep; 25 (9): 743-5.
2. Razvi SS, Walker L, Teasdale E, Tyagi A, Muir Kw. . Cluster headache due to internal carotid artery dissection. *J Neurol* 2006 May; 253 (5): 661-3.
3. Classification Sub-Committee of the International Headache Society. The International Classification of Headache Disorder, 2nd ed. *Cephalalgia* 2004; 24 Suppl 1:9-160.
4. Gouveia RG, Parreira E, Pavão Martins I. Autonomic features in cluster headache: exploratory factor analysis. *J Headache Pain* 2005 Feb; 6 (1): 20-3.
5. Goadsby P, Edvinson L. Human in vivo evidence for trigeminovascular activation in cluster headache: neuropeptide changes and effects of acute attacks therapies. *Brain* 1994 Jun; 117 (Pt 3): 427-34.
6. Goadsby P. Pathophysiology of cluster headache: a trigeminal autonomic cephalalgia. *Lancet Neurol* 2002 Aug; 1 (4): 37-43.
7. May A, Bahra A, Buchel C, Frackowiak R, Goadsby PJ. PET and MRA findings in cluster headache and MRA in experimental pain. *Neurology* 2000 Nov 14; 55 (9): 1328-35.
8. May A, Bahra A, Buchel C, Frackowiak R, Goadsby PJ. Hypothalamic activation in Cluster Headache attacks. *Lancet* 1998;352:275-278.
9. Waldenlind E, Gustafsson SA, Ekblom K, Wetterberg L. Circadian secretion of cortisol and melatonin in cluster headache during active cluster periods and remission. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1987 Feb; 50 (2): 207-13.
10. Leone M, Bussone G. A review of hormonal findings in cluster headache: evidence for hypothalamic involvement. *Cephalalgia* 1993 Oct; 13 (5): 309-17.
11. May A, Ashburner J, Buchel C, McGonigle DJ, Friston KJ, Frackowiak RS, et al. Correlation between structural and functional changes in brain in idiopathic headache syndrome. *Nat Med* 1999 Jul; 5 (7): 836-8.

12. Leone M, Franzini A, Felisati G, Mea E, Curone M, Tullo V, et al. Deep brain stimulation and cluster headache. *Neurol Sci* 2005 May; 26 Suppl 2: s138-9.
13. Lodi R, Pierangeli G, Tonon C, Cevoli S, Tessa C, Bivona G, et al. Study of hypothalamic metabolism in cluster headache by proton MR spectroscopy. *Neurology* 2006 Apr 25; 66 (8): 1264-6.
14. Wang SJ, Lirng JF, Fuh JL, Chen JJ. Reduction in hypothalamic 1H-MRS metabolite ratios in patients with cluster headache. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006 May ;77 (5): 622-5.
15. Russel M. Epidemiology and genetics of cluster headache. *Lancet Neurol*. 2004 May; 3 (5): 279-83.
16. Leone M, Russell MB, Rigamonti A, Attanasio A, Grazi L, D'Amico D, et al. Increased familiar risk of cluster headache. *Neurology* 2001 May 8; 56 (9): 1233-6.
17. Rainero I, Gallone S, Valfré W, Ferrero M, Angilella G, Rivoiro C, et al. A polymorphism of the hypocretin receptor 2 gene is associated with cluster headache. *Neurology* 2004 Oct 12; 63 (7): 1286-8.
18. Schurks M, Kurth T, Geissler I, Tessman G, Diener HC, Roskopf D. Cluster headache is associated with the G1246A polymorphism in the hypocretin receptor 2 gene. *Neurology* 2006 Jun 27; 66 (12): 1917-9.
19. Pereira Monteiro JM. Cefaleias: estudo epidemiológico e clínico de uma população urbana. Porto: Universidade do Porto; 1995.
20. Torelli P, Cologno D, Cademartiri C, Manzoni GC. Application of the International Headache Society classification criteria in 652 cluster headache patients. *Cephalalgia* 2001 Mar; 21 (2): 145-50.
21. van Vliet JA, Eekers P, Haan J, Ferrari MD, the Dutch RUSSH Study Group. Evaluating the IHS criteria for cluster headache - a comparison between patients meeting all criteria and patients failing one criterion. *Cephalalgia* 2006 Mar; 26 (3): 241-5.
22. Gil-Gouveia R Pavão-Martins I, Parreira E, Tomé A. Análise da série clínica de doentes com o diagnóstico de Cefaleia em Salvas da Consulta de Cefaleias do Hospital de Santa Maria. [Dados não publicados. Lisboa; 2004].
23. Nappi G, Micieli G, Cavallini A, Zanferrari C, Sandrini G, Manzoni GC. Accompanying symptoms if cluster attacks: their relevance to the diagnostic criteria. *Cephalalgia* 1992 Jun; 12 (3): 165-8.
24. Bahra A, May A, Goadsby PJ. Cluster headache: a prospective clinical study with diagnostic implications. *Neurology* 2002 Feb 12; 58 (3): 354-61.
25. Kudrow L. Prevalence of migraine, peptic ulcer, coronary heart disease and hypertension in cluster headache. *Headache* 1976 May; 16 (2): 66-9.
26. Levi R, Edman GV, Ekbom K, Waldenlind E. Episodic cluster headache. II: high tobacco and alcohol consumption in males. *Headache* 1992 Apr; 32 (4): 184-7.
27. Subcomissão de Classificação das Cefaleias da Sociedade Internacional de Cefaleias. Classificação Internacional das Cefaleias - 2ª edição. *Sinapse* 2005 Maio; 5 (Supl 1): 1-128.
28. Gil-Gouveia R, Parreira E, Pavão-Martins I. Duração das crises de cefaleia em salvas. *Sinapse* 2006 Maio; 6 (1): 41-7.
29. Gil-Gouveia R, Pavão-Martins I, Parreira E, Tomé A. Short and long lasting cluster headache. [abstract] *Cephalalgia* 2002 Sep; 22 (7): 583-4.
30. Blau JN. Behaviour during a cluster headache. *Lancet* 1993 Sep 18; 342 (8873): 723-5.
31. Blau JN, Engel HO. Premonitory and prodromal symptoms in cluster headache. *Cephalalgia* 1998 Mar; 18 (2): 91-3.
32. Silberstein SD, Niknam R, Rozen TD, Young WB. Cluster headache with aura. *Neurology* 2000 Jan 11; 54 (1): 219-21.
33. Ekbom K. Nitroglycerin as a provocative agent in cluster headache. *Arch Neurol* 1968 Nov; 19 (5): 487-93.
34. Parreira EP, Tomé A, Gil-Gouveia R, Pavão-Martins I. Pain-relieving measures and behaviour during cluster headache attacks. [abstract]. *Cephalalgia* 2002 Sep; 22 (7): 581-2.
35. Pfaffenrath V, Pollmann W, Ruther E, Lund R, Hajak G. Onset of nocturnal attacks of chronic cluster headache in relation to sleep stages. *Acta Neurol Scand* 1986 Apr; 73 (4):403-7.
36. Kudrow L. The cyclic relationship of natural illumination to cluster period frequency. *Cephalalgia* 1987; 7 Suppl 6: 76-8.
37. Sacquegna T, de Carolis P, Agati R, de Capoa D, Baldrati A, Cortelli P. The natural history of episodic cluster headache. *Headache* 1987 Jul; 27 (7): 370-1.
38. Sjöstrand C, Waldenlind E, Ekbom K. A follow-up study of 60 patients after an assumed first period of cluster headache. *Cephalalgia* 2000 Sep; 20 (7): 653-7.
39. Manzoni GM, Micieli G, Granella F, Tassorelli C, Zanferrari C, Cavallini A. Cluster headache course over ten years in 189 patients. *Cephalalgia* 1991 Sep;11 (4): 169-74.
40. Pearce JM. Natural history of cluster headache. *Headache* 1993 May; 33 (5): 253-6.
41. Prasad P, Subramanya R, Upadhyaya NS. Cluster headache or narrow angle glaucoma? *Indian J Ophthalmol*. 1991 Oct-Dec; 39 (4): 181-2.
42. Frigerio S, Buhler R, Hess CW, Sturzenegger M. Symptomatic cluster headache in internal carotid artery dissection: consider anhidrosis. *Headache* 2003 Sep; 43 (8): 896-900.
43. Herzeberg L, Lenman JA, Victoratos G, Fletcher F. Cluster headaches associated with vascular malformations. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1975 Jul; 38 (7): 648-9.
44. Mani S, Deeter J. Arteriovenous malformation of the brain presenting as a cluster headache: a case report. *Headache* 1982 Jul; 22

(4): 184-5.

45. Seijo Martinez M, Castro del Rio M, Cervigon E, Conde C. Cefalea en racimos sintomatica: presentacion de dos casos. *Neurologia*. 2000 Nov; 15 (9): 406-10.

46. Greve E, Mai J. Cluster headache-like headaches: A symptomatic feature? A report of three patients with intracranial pathologic findings. *Cephalalgia* 1988 Jun; 8 (2): 79-82.

47. Wittkowsky L. Ophthalmische Migraine bei arteriovenosen Aneurysma; ein Beitrag zur Klinik der Hemikranien [Ophthalmic migraine in arteriovenous aneurysm; symptoms of hemicranias.]. *Nervenarzt* 1952 Apr; 23 (4): 140-3.

48. Porta-Etessam J, Ramos-Carrasco A, Berbel-Garcia A, Martinez-Salio A, Benito-Leon J. Cluster-like headache as first manifestation of a prolactinoma. *Headache* 2001 Jul-Aug; 41 (7): 723-5.

49. Milos P, Havelius U, Hindfelt B. Clusterlike headache in a patient with a pituitary adenoma: With a review of the literature. *Headache* 1996 Mar; 36 (3): 184-8.

50. Tfelt-Hansen P, Paulson OB, Krabbe AA. Invasive adenoma of the pituitary gland and chronic migrainous neuralgia: a rare coincidence or a causal relationship? *Cephalalgia* 1982 Mar; 2 (1): 25-8.

51. Lefevre JP, Simmat G, Bataille B, Salles M, Gil R, Boissonnot L, et al. Algies vasculaires de la face dues  un meningiome: 2 observations [Cluster headache due to meningioma. 2 cases] *Presse Med* 1984 Oct 27; 13 (38): 2323.

52. Kuritzky A. Cluster headache-like pain caused by an upper cervical meningioma. *Cephalalgia* 1984 Sep; 4 (3): 185-6.

53. Molins A, Lopez M, Codina A, Titus F. Cefalea agregada (cluster headache) sintomatica? a proposito de cuatro observaciones. *Med Clin (Barc)* 1989 Feb 11; 92 (5): 181-3.

54. Silva R, Gouveia R, Falcao F, Almeida A, Albuquerque L. Cefaleia tipo "cluster" e pseudotumor inflamatoro da orbita. [abstract]. *Sinapse* 2001 Nov; 1 (1): 55.

55. Then Bergh F, Dose T, Forderreuther S, Straube A. Symptomatischer Clusterkopfschmerz: ausdruck eines MS-Schubes mit kernspintomographischem Nachweis einer pontomedullaren Lesion des ipsilateralen Trigeminskerngebietes [Symptomatic cluster headache: expression of multiple sclerosis relapse with magnetic resonance tomography detection of pontomedullary lesion in the ipsilateral trigeminal nucleus area]. *Nervenarzt* 2000 Dec; 71 (12): 1000-2.

56. Masson C, Lehericy S, Guillaume B, Masson M. Cluster-like headache in a patient with a trigeminal neurinoma. *Headache* 1995 Jan; 35 (1): 48-9.

57. Goadsby PJ, Lipton R. A review of paroxysmal hemicranias, SUNCT syndrome and other short-lasting headaches with autonomic feature, including new cases. *Brain* 1997 Jan; 120 (Pt 1): 193-209.

58. Rothrock J. Cluster: a potentially lethal headache disorder. *Headache* 2006 Feb; 46 (2): 327.

59. Parreira E, Tome A, Martins IP. Cefaleia em salvas. *Acta Med Port* 2000 Mai-Jun; 13 (3): 93-9.

60. Torelli P, Beghi E, Manzoni GC. Cluster headache prevalence in the Italian general population. *Neurology* 2005 Feb 8; 64 (3): 469-74.

61. Torelli P, Manzoni GC. Cluster headache: symptomatic treatment. *Neurol Sci* 2004 Oct; 25 Suppl 3: S119-22.

62. Martins IP, Gil-Gouveia R, Parreira E. Cluster headache without autonomic symptoms: why is it different? *Headache* 2005 Mar; 45 (3): 190-5.

63. Blau JN, Engel H. A new cluster headache precipitant: increased body heat. *Lancet* 1999 Sep 18; 354 (9183): 1001-2.

64. Martins IP, Parreira E. Behavioral response to headache: a comparison between migraine and tension-type headache. *Headache* 2001 Jun; 41 (6): 546-53.

65. Ekblom K, Krabbe A, Micieli G, Prusinski A, Cole JA, Pilgrim AJ, et al. Cluster headache attacks treated for up to three months with subcutaneous sumatriptan (6 mg). Sumatriptan Cluster Headache Long-term Study Group. *Cephalalgia* 1995 Jun; 15 (3): 230-6.

66. Gregor N, Schlesiger C, Akova-Ozturk E, Kraemer C, Husstedt IW, Evers S. Treatment of cluster headache attacks with less than 6 mg subcutaneous sumatriptan. *Headache* 2005 Sep; 45 (8): 1069-72.

67. Blau JN, Engel HO. Individualizing treatment with verapamil for cluster headache patients. *Headache* 2004 Nov-Dec; 44 (10): 1013-8.

68. Leandri M, Luzzani M, Cruccu G, Gottlieb A. Drug-resistant cluster headache responding to gabapentin: a pilot study. *Cephalalgia* 2001 Sep; 21 (7): 744-6.

69. Leone M, Dodick D, Rigamonti A, D'Amico D, Grazi L, Mea E, et al. Topiramate in cluster headache prophylaxis: an open trial. *Cephalalgia* 2003 Dec; 23 (10): 1001-2.

70. Schoenen J, DiClemente L, Vandenheede M, Fumal A, De Pasqua V, Mouchamps M, et al. Hypothalamic stimulation in chronic cluster headache: a pilot study of efficacy and mode of action. *Brain* 2005 Apr; 128 (Pt 4): 940-7.

#### **Endereo para correspondencia**

Isabel Pavao Martins  
Travessa da Espera no8, 1o esq. A  
1200-176 LISBOA