

Tratamento da Hemicrania Contínua: Série de Casos e Revisão da Literatura

Lídia Maria Veras Rocha de Moura ¹, José Marcelo Ferreira Bezerra ², Norma Regina Pereira Fleming ³

Resumo: Moura LMVR, Bezerra JMF, Fleming NRP – Tratamento da Hemicrania Contínua: Série de Casos e Revisão da Literatura.

Justificativa e objetivos: A Hemicrania Contínua (HC) é uma cefaleia primária, incapacitante, caracterizada por dor contínua, unilateral e responsiva à indometacina. Existem sintomas comuns às cefaleias trigêmino-autônômicas e à migrânea, que dificultam o diagnóstico. A presente revisão busca descrever a HC em uma série de casos e analisar as melhores evidências disponíveis sobre alternativas terapêuticas.

Método: Revisão sistemática dos prontuários e dos diários de dor de 1.600 pacientes, atendidos entre janeiro de 1992 e janeiro de 2011 em um ambulatório de cefaleia.

Resultados: Dez pacientes com possível diagnóstico de Hemicrania Contínua foram selecionados; sete receberam diagnóstico de HC segundo a II Classificação Internacional das Cefaleias. Nenhum paciente havia recebido o diagnóstico correto antes de ser atendido no ambulatório e o tempo médio para o mesmo foi de 12 anos. A amitriptilina foi eficaz no tratamento profilático de 66,6% dos casos, a gabapentina em 20% e o topiramato em 10%.

Conclusões: A HC deve ser considerada entre as hipóteses diagnósticas de pacientes com cefaleia contínua, sem alterações ao exame neurológico e exames subsidiários, independentemente da idade do surgimento. O tratamento usual, 100 mg a 150 mg diários de indometacina, possui riscos relevantes associados ao uso a curto e longo prazos e pode não ser boa escolha para uso contínuo. Estudos recentes apontam possíveis alternativas: gabapentina, topiramato, inibidores da ciclooxigenase-2, piroxicam betaciclodextrina, amitriptilina e melatonina. Outras drogas foram descritas como eficazes em relatos isolados, mas a maioria foi considerada ineficaz em outros casos de HC.

Unitermos: DOENÇAS, Neurológica; DOR, Crônica, Cefaleia; TÉCNICAS DE ANALGESIA, Sistêmica.

©2012 Elsevier Editora Ltda. Todos os direitos reservados.

INTRODUÇÃO

Desde Sjaastad descrevê-la, há mais de 20 anos, como um tipo de síndrome, a Hemicrania Contínua (HC) passou a ser vista no meio científico como uma entidade clínica específica, pertencente ao grupo das cefaleias responsivas à Indometacina ^{1,2}.

Tida como um distúrbio raro, sabe-se hoje que se trata de doença normalmente subdiagnosticada na prática médica diária, notadamente porque ocorreram apenas pequenos avanços em relação ao reconhecimento fisiopatológico e etiológico da doença ^{3,4}.

Recebido do Hospital Universitário Pedro Ernesto, Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ), Brasil.

1. Médico Residente, Hospital Universitário Pedro Ernesto, Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ)

2. Neurologista; Professor-Adjunto e Coordenador da Disciplina de Neurologia da Faculdade de Ciências Médicas – UERJ

3. Neurologista; Coordenadora do Ambulatório de Cefaleia, Clínica de Dor – UERJ; Diretora Científica da ADERJ

Submetido em 26 de maio de 2011.

Aprovado para publicação em 19 de junho de 2011.

Correspondência para:

Dra. Lídia Maria Veras Rocha de Moura
Departamento de Neurologia,
Hospital Universitário Pedro Ernesto – UERJ
Rua 28 de setembro, nº 77
Vila Isabel
20551030 – Rio de Janeiro, RJ, Brasil
E-mail: jnrldia@gmail.com

Sabe-se também que o diagnóstico precoce é importante porque a HC vem se revelando uma enfermidade por demais incapacitante e somente o tratamento adequado pode permitir a remissão completa dos sintomas ¹.

O presente estudo relata os aspectos clínicos e a abordagem terapêutica de 10 pacientes com HC atendidos em um ambulatório de cefaleia. A subsequente revisão da literatura propõe descrever esta forma rara de cefaleia primária e analisar as melhores evidências hoje disponíveis sobre o seu tratamento.

MÉTODO

Foram revisados os prontuários e os diários de dor de 1.600 pacientes atendidos entre janeiro de 1992 e janeiro de 2011 no Ambulatório de Cefaleia da Clínica de Dor do Hospital Universitário Pedro Ernesto (HUPE). Para compor o estudo de série de casos, foram selecionados aqueles com possível diagnóstico de HC, exame neurológico normal e exames complementares normais, incluindo tomografia computadorizada e ressonância magnética do encéfalo.

Após análise, informações relevantes foram transferidas para um banco de dados incluindo os seguintes: idade, sexo, descrição clínica da cefaleia, idade de início da dor, história familiar de cefaleia, comorbidades, resposta ao teste terapêutico com indometacina, tratamento profilático instituído

e resposta a outras drogas. Todos foram avaliados por dois especialistas e acompanhados por período mínimo de cinco meses.

No item “descrição clínica da cefaleia”, foram considerados: localização, qualidade, possíveis fatores agravantes e atenuantes, frequência das exacerbações, sintomas autonômicos cranianos associados e intensidade da dor, sendo apresentada uma escala visual de 10 pontos, em que zero representou ausência de dor e 10, a pior dor imaginável.

O teste terapêutico com indometacina consistiu em 25 mg da droga administrada por via oral a cada oito horas, durante cinco a sete dias. Caso houvesse resposta parcial, considerou-se aumento da dose para 50 mg, três vezes ao dia, por mais cinco a sete dias.

Quanto à metodologia estatística, os dados obtidos foram analisados utilizando-se o programa Excel (Microsoft®).

RESULTADOS

Dez pacientes com possível diagnóstico de hemicrania contínua foram selecionados, sendo seis (60,0%) do sexo feminino, com idade variando de 29 a 66 anos (média: 45,1 anos)

e quatro (40,0%) do sexo masculino, com idade mínima de 37 anos e máxima de 78 anos (média: 52 anos). A relação entre mulheres e homens foi de 1,75:1. A idade ao início dos sintomas variou de 6 a 59 anos com média de 31 anos. Em nenhum dos casos foi relatada história familiar de HC.

Sete pacientes receberam diagnóstico de HC segundo a Classificação Internacional das Cefaleias (ICHD-II) ⁵. Os demais não obtiveram resposta completa ao teste terapêutico com indometacina, apesar de preencherem todos os outros critérios da ICHD-II.

Nenhum paciente havia recebido o diagnóstico correto antes de ser atendido no ambulatório de cefaléia. O tempo médio para o diagnóstico foi de 12 anos (21 a 456 meses). Um paciente foi submetido à extração dentária devido a um diagnóstico incorreto prévio.

Dentre as comorbidades, destacam-se depressão (30%), insônia (30%) e hérnia de disco lombar (20%). Demais doenças encontradas em menor prevalência: osteoartrose, obesidade, hipertensão arterial sistêmica, hipercolesterolemia, tremor essencial, hipotireoidismo, nefrolitíase, tuberculose pulmonar, asma brônquica e seqüela de poliomielite.

A Tabela I contém a descrição clínica da cefaleia utilizando os itens definidores de hemicrania contínua pela ICHD-II. Todos os pacientes apresentavam dor diária e contínua há mais

Tabela I – Descrição Clínica da Cefaleia Conforme ICHD-II

	Pacientes									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Características da cefaleia										
Dor unilateral sem mudança de lado	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Intensidade moderada, com exacerbações	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Diária e contínua, sem intervalos livres de dor	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Manifestações autonômicas na exacerbação										
Hiperemia conjutival e/ou lacrimejamento	x	x		x	x	x	x		x	x
Congestão nasal e/ou rinorréia			x	x	x			x		
Ptose e/ou miose	x	x					x		x	
Resposta ao teste terapêutico com indometacina										
Resposta completa (remissão da dor)	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Resposta parcial (melhora da dor > 50%)								x	x	x

Tabela II – Descrição Clínica Complementar da Cefaleia: Localização da Dor

	Pacientes									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Localização da dor contínua										
Direita (D)	E	E	D	D	E	D	E	E	D	D
Esquerda (E)										
Exacerbação										
Região temporal	X	X						X		I
Região orbital				I		I		I		X
Retro-orbital							I	I		
Região frontal	I		I		X	X			X	
Região parietal		I			I				I	
Região occipital		I		X					I	
V2 e ouvido			X				X			

*X: ponto de exacerbação da dor. I: local de irradiação da dor.

Tabela III – Tratamentos Abortivos

Medicamento	Dose diária (mg)	Pacientes (n)	Eficaz (%)	Ineficaz (%)
Indometacina	75 a 150	10	7 (70%)	3 (30%)
Cetoprofeno	50	1	0 (0%)	1 (100%)
Piroxican	20	1	1 (100%)	0 (0%)
Ergotamina	0,5 a 1	5	0 (0%)	5 (100%)
Sumatriptana	50	4	1 (25%)	3 (75%)
Dipirona	500	4	1 (25%)	3 (75%)
Paracetamol	500	1	0 (0%)	1 (100%)

Tabela IV – Tratamento Profilático

Medicamento	Dose (mg.d ⁻¹)	Pacientes									
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Indometacina	150		x	x							x
Gabapentina	1.800 a 2.700	x					x				
Topiramato	50					x					
Amitriptilina	25 a 75	x	x	-	x		-	x	x	x	-
Propranolol	80								-		-
Carbamazepina	900	-						-			-
Ácido Valpróico	1.000							-			
Verapamil	160					-					-

X: remissão completa da dor. -: persistência ou remissão parcial da dor.

de três meses, unilateral, sem mudança de lado, intensidade moderada, pontuando cinco a sete na escala visual de 10 pontos; às exacerbações foram atribuídos 9 a 10 pontos (forte ou severa). Hiperemia conjuntival ou lacrimejamento foi a manifestação autonômica mais prevalente, referida por 80% dos pacientes. Todos sofriam crises diárias de dor severa, ocorrendo 1 a 6 exacerbações ao dia.

Nesta série, 5 pacientes tinham exclusivamente hemicrania direita e 5 apresentavam hemicrania esquerda. A região temporal (30%) e a região frontal (30%) foram as mais comumente indicadas como sítio de dor severa durante as exacerbações. A lateralidade, localização e padrão de irradiação da dor estão sumarizadas na Tabela II.

Metade dos pacientes descreveu a dor como pulsátil, 30% referiu-se a dor em pressão e 30% relatou sensação de queimação. A atividade física foi relatada por 60% dos casos como fator de piora da dor e um paciente especificou o espirro como agravante. Não foram registrados fatores de melhora, à exceção dos medicamentos abortivos (Tabela III). Uma vez que o diagnóstico inicial não foi de HC, ressalta-se a utilização de mais de uma opção terapêutica para cada indivíduo.

A indometacina, em uso crônico, foi eficaz nos três pacientes que a receberam; porém todos se queixaram de epigastria apesar do uso concomitante de inibidor de bomba de prótons (omeprazol 20 mg.d⁻¹). Contudo, todos os incluídos na presente série submeteram-se a tratamento profilático alternativo à indometacina. De acordo com a resposta individual e efeitos colaterais, mais de um teste terapêutico foi necessário até alcançar a remissão completa ou quase completa da dor. A amitriptilina, 50 a 75 mg.dia⁻¹, foi eficaz em 6 (66,6%) de 9 pacientes. Outros 2 pacientes apresentaram boa resposta à

Tabela V – Critérios Diagnósticos: Hemicrania Contínua

- A.** Cefaleia por > 3 meses preenchendo os critérios B a D
- B.** Todas as características seguintes:
 1. Dor unilateral sem mudança de lado
 2. Diária e contínua, sem intervalos livres de dor
 3. Intensidade moderada, porém com exacerbações para dor intensa.
- C.** Pelo menos uma das características autonômicas seguintes, ocorrendo durante as exacerbações e ipsilaterais à dor:
 1. Hiperemia conjuntival e/ou lacrimejamento
 2. Congestão nasal e/ou rinorréia
 3. Ptose e/ou miose.
- D.** Resposta completa a doses terapêuticas de indometacina.
- E.** Não atribuída a outro transtorno.

gabapentina (1.800 mg.dia⁻¹) e 1 paciente se beneficiou do topiramato (50 mg.dia⁻¹). Os demais medicamentos testados encontram-se listados na Tabela IV.

DISCUSSÃO

Classificação

A Classificação Internacional das Cefaleias (ICHD-II) define a HC como uma cefaleia persistente estritamente unilateral, responsiva à indometacina. O capítulo quatro da ICHD-II, denominado “Outras Cefaleias Primárias”, contém os critérios diagnósticos atualmente utilizados (Tabela V) ⁵.

A cefaleia crônica diária, como entidade clínica, não foi incluída na ICHD-II. Silberstein e col.⁶ agruparam as cefaleias crônicas diárias primárias dividindo-as em hemicrania contínua, migrânea transformada (migrânea crônica), cefaleia do tipo tensional crônica e cefaleia persistente e diária desde o início^{6,7}.

A inclusão da HC entre as cefaleias crônicas diárias tem sido criticada por tratar-se de uma entidade de características terapêuticas bem peculiares, que compartilha com as outras somente o caráter de cronicidade⁸.

No entanto, do ponto de vista estritamente prático, considerar a HC como uma das possíveis causas de cefaleia crônica diária pode ser útil. A administração precoce do indometest (teste diagnóstico para detectar cefaleias indometacina-responsivas) em todos os casos de cefaleia unilateral crônica pode abreviar a identificação de casos de HC^{5,9}.

ETIOLOGIA E FISIOPATOLOGIA

A hemicrania contínua é tida como uma desordem idiopática. Já foram publicados alguns relatos de caso evidenciando causas secundárias para pacientes com diagnóstico clínico de HC. Tais relatos incluem a hemicrania pós-traumática, hemicrania associada a procedimento cirúrgico, aneurisma não roto intracraniano, transplante de órgão, disfunção da articulação temporomandibular, hérnia de disco cervical, tumor intracraniano e infecção pelo HIV¹⁰⁻¹⁵.

Cittadini e col.¹⁶ investigaram a fisiopatologia da HC e Cefaleias Trigêmino-autonômicas secundárias. Eles sugerem envolvimento de fatores físicos tais como tamanho do tumor ou invasão do seio cavernoso. Entretanto, não foram suficientemente claros sobre como os tumores da hipófise resultam em HC. Peptídeos nociceptivos produzidos no adenoma hipofisário podem ser parte dos responsáveis. Demonstrou-se, contudo, que os adenomas hipofisários secretam substância P, polipeptídeo intestinal vasoativo, peptídeo Y neuroativo e proteína ativadora da adenilato-ciclase hipofisária¹⁶.

O fenótipo clínico da HC sobrepõe o fenótipo das cefaleias trigêmino autonômicas (CTA) e das enxaquecas e, provavelmente, tais entidades compartilham o mesmo mecanismo fisiopatológico^{17,18}. Estudos com ressonância magnética funcional demonstraram a ativação do hipotálamo posterior contra-lateral e ponte dorsal ipsilateral nos casos de HC. Alguns autores sugerem a ocorrência de uma “desinibição” do hipotálamo posterior com subsequente liberação do reflexo trigêmino-autonômico. A exacerbação deste reflexo seria o fator desencadeante da cefaleia¹⁹.

Amaral e col.¹⁰ descrevem maior prevalência da patência do forame oval em indivíduos acometidos por HC ou pelas CTAs sugerindo possível, porém não elucidada, relação fisiopatológica.

EPIDEMIOLOGIA

Desde sua primeira descrição em 1984, mais de 100 casos de hemicrania contínua já foram descritos. Entretanto, a real prevalência da HC ainda é desconhecida. Sua incidência é maior no sexo feminino, numa razão de aproximadamente 2:1, podendo ocorrer em qualquer faixa etária^{20,21}.

No estudo epidemiológico em cefaleia feito por Sjaastad e col.²², cerca de 1% dos 1.838 indivíduos avaliados apresentou quadro clínico que sugeria HC, mas o diagnóstico não pôde ser confirmado devido a problemas metodológicos. Concordando com os dados previamente publicados, a HC na presente série representa 0,6% do total de pacientes avaliados; adicionalmente, revela semelhante razão de incidências entre os sexos.

Assim, embora inicialmente seja percebida como uma desordem extremamente rara em ambulatórios especializados no tratamento de dor, pode-se afirmar com razoável segurança que a HC já não é tão rara quanto parece⁸.

ASPECTOS CLÍNICOS

Clinicamente, a HC apresenta-se como cefaleia unilateral e contínua na região temporal, periorbital ou ocular, de intensidade leve ou moderada. Ocorrem períodos de exacerbação da dor compostos por cefaleia intensa que dura horas ou dias (em geral, menos de 180 minutos), com sintomas migranosos e/ou autonômicos associados, e despertam o paciente do sono que se apresenta agitado e inquieto^{23,24}.

A HC pode ser subclassificada temporalmente em três formas: crônica (53%), remitente-recorrente (15%) e evolutiva, que seria a remitente que evoluiu para a forma crônica (32%). Há relato de raros casos de remissão sobre a forma crônica²⁵.

Os sintomas autonômicos geralmente são hiperemia conjuntival, lacrimejamento, coriza, congestão nasal, ptose e miose. Os sintomas migranosos podem ser náuseas, vômitos, fotofobia e fonofobia. Outros sintomas típicos são edema palpebral, sensação de “furador de gelo” (também denominada “pontadas e sobressaltos”, “cefaleia em facada”) e sensação de corpo estranho no olho. Tais sintomas autonômicos são normalmente mais sutis do que os apresentados nas CTAs episódicas²⁶.

Bigal e col.²⁷ também descreveram uma série com 10 pacientes na qual todos apresentavam cefaleia contínua, unilateral, sensível à indometacina. Sete (70%) apresentaram características autonômicas e 3 (30%) sintomas migranosos durante as exacerbações. Somente 1 (10%) apresentou resposta às drogas antimigranosas.

Cittadini e col.²⁰, em estudo recente, descrevem uma coorte de 39 pacientes com HC. Seis não preencheram todos os critérios da ICHD-II, três tiveram alternância de lados acometidos e três tinham sintomas autonômicos não incluídos na atual definição da ICHD-II. Outros casos atípicos (bilaterais

ou alternando os lados) foram relatados, mas há autores que não os consideram como HC, uma vez que não se encaixam na classificação atualmente aceita (ICHD-II) ^{28,29}.

AVALIAÇÃO DIAGNÓSTICA

O diagnóstico é clínico. O teste terapêutico com a indometacina é considerado critério diagnóstico conforme a ICHD-II ⁵.

O esquema denominado "Indotest", proposto por Antonaci e col. ²⁶, prevê a aplicação de indometacina intramuscular, 50 mg, e registro do tempo para o alívio completo da dor. Neste caso, espera-se resposta de uma a duas horas da aplicação, perdurando o efeito por aproximadamente 13 horas. Baldacci e col. ⁹ relataram casos atípicos nos quais a boa resposta à indometacina favoreceu o diagnóstico de HC.

O "indotest" não foi aplicado nos pacientes descritos nesta série de casos devido à indisponibilidade de indometacina intramuscular na instituição. A responsividade à indometacina foi testada utilizando-se indometacina por via oral, com doses variando de 75 mg a 150 mg.dia⁻¹. A maior série de casos publicada até o momento utilizou até 225 mg ao dia no teste com indometacina oral ²⁰. É possível que os três pacientes presentes em nossa série com HC em potencial, privados do diagnóstico sob os critérios da ICHD-II, acusassem resposta completa à indometacina se tivessem recebido doses tão altas quanto 300 mg ao dia ^{20,24}.

Atualmente, os critérios da ICHD-II vêm sendo revistos e com alguma frequência tem gerado controvérsia entre diversos autores. Alguns argumentam que a HC pode também responder a outras drogas, embora com menos eficácia ³⁰. Marmura e col. ³¹, em estudo retrospectivo, relataram que a maioria dos pacientes com fenótipo clínico que indicava um diagnóstico presumido de hemicrania contínua não responde à indometacina ³¹. Outro ponto de discórdia diz respeito ao fato de a HC não poder ser diagnosticada em pacientes que nunca receberam indometacina ⁷.

Entidade relativamente nova, a HC é condição que muitas vezes exige a perícia de um especialista. Rossi e colaboradores investigaram o histórico de 25 pacientes com HC e, semelhantemente ao presente estudo, todos os pacientes haviam recebido um diagnóstico incorreto antes de serem atendidos no ambulatório de cefaleia. O tempo médio para o diagnóstico foi de cinco anos; 85% dos pacientes haviam consultado um médico no prazo de cinco meses do início dos sintomas e 36,0% foram submetidos a tratamentos invasivos desnecessários e ineficazes ³².

A avaliação complementar de um paciente com suspeita de HC deve incluir ressonância magnética (RM) de crânio para afastar causas secundárias associadas ²⁴.

TRATAMENTO

Como ocorre na maioria das enfermidades de baixa incidência, não há estudos prospectivos controlados que forneçam evidência inequívoca sobre a efetividade das opções tera-

pêuticas. O manejo clínico é, portanto, empírico e guiado pela análise de séries de casos retrospectivos, opiniões de especialistas e experiência clínica.

A indometacina é o medicamento de praxe no tratamento da HC. São desconhecidos os mecanismos implicados na ótima resposta à indometacina; entretanto, recomenda-se um teste terapêutico a todos os pacientes que se apresentam com cefaleia crônica, contínua e unilateral ⁴.

Na maioria dos casos, 100 a 150 mg diários de indometacina são suficientes à remissão da dor. É aconselhável iniciar com 25 mg três vezes ao dia, com aumento gradual da dose até obter alívio completo. O insucesso no tratamento só deve ser considerado se o paciente não responder a uma dose diária de 300 mg ²⁴.

Após estabelecer uma posologia eficaz, após várias semanas, deve-se reduzir a dose até determinar a menor dose capaz de remir completamente a dor. Para prevenir efeitos colaterais gastrointestinais indesejados, é recomendável a prescrição concomitante de protetores gástricos, tais como inibidores de bomba de prótons ²⁰.

A indometacina é classicamente contraindicada para pacientes com insuficiência renal, úlceras gástricas e distúrbios hemorrágicos. Os riscos associados ao uso em longo prazo incluem úlceras gastrointestinais e distúrbios renais. A primeira paciente descrita por Sjaastad e Spierings com HC foi acompanhada por 19 anos e desenvolveu úlcera gástrica hemorrágica, necessitando de tratamento cirúrgico. Os efeitos adversos à indometacina são a maior causa de abandono ao tratamento ¹. Observamos, no presente estudo, abandono ao tratamento por conta de efeitos indesejados em 100% dos casos. Tais efeitos são, em geral, gastrointestinais e dose-dependente, o que corrobora a importância de se buscar a menor dose eficaz.

Pareja e col. ³³ mostraram que, ao longo do tempo, 42% dos pacientes eram capazes de diminuir, em até 60%, a dose de indometacina necessária para se manter livre de dor. No que tange a tolerabilidade à indometacina, no longo prazo, de 12 pacientes com HC acompanhados por períodos variáveis entre um e 11 anos, 23% sofreram efeitos colaterais mínimos, principalmente gastrointestinais, aliviados com protetores gástricos.

Em outro estudo, Pareja e col. ³⁴ avaliaram a idade de surgimento dos efeitos colaterais relacionados ao uso crônico da indometacina e inferiram uma relação linear entre o avanço da idade e a incidência de efeitos colaterais. Recomenda-se evitar o uso contínuo da indometacina, assim como de outros anti-inflamatórios não hormonais, especialmente naqueles pacientes que possuem comorbidades. No entanto, é necessário salientar que nenhuma outra droga tem se mostrado tão consistentemente eficaz no tratamento da HC ⁴.

Recentemente, a gabapentina revelou-se uma boa opção no tratamento da HC. Trata-se de anticonvulsivante utilizado no tratamento adjuvante de crises epilêpticas, dor neuropática e outros tipos de cefaleia, como a cefaleia induzida por hipóxia e cefaleia pós-raquianestesia. O mecanismo pelo qual a gabapentina exerce seu efeito analgésico é desconhecido, mas em modelos animais a gabapentina preveniu alo-

dínea e hiperalgisia ³⁵. Houve êxito no tratamento profilático da HC com 1.800 mg.dia⁻¹ de gabapentina em um paciente que previamente não respondeu a amitriptilina (75 mg.dia⁻¹) e carbamazepina (900 mg.dia⁻¹). Outro paciente somente se apresentou livre de dor com gabapentina (2.700 mg.dia⁻¹) associada a baixa dose de amitriptilina (25 mg.dia⁻¹). Spears ³⁵ discorreu sobre a eficácia da gabapentina, na dose de 600 a 3.600 mg ao dia, em 7 de 9 pacientes com HC que desenvolveram efeitos colaterais à indometacina. Quatro pacientes remiram a dor com 600 a 1.800 mg.dia⁻¹, sendo que 1 deles estava em uso concomitante de topiramato. Três tiveram redução de 50-80% da dor, 1 obteve redução de 10% e nenhum efeito foi observado em outro paciente.

Relatos de 5 casos demonstram o benefício do topiramato, na dose de 100 a 200 mg.dia⁻¹, em situações nas quais a indometacina não é tolerada ou contraindicada. Dois pacientes, inclusive, tinham manifestações atípicas ³⁶. Adicionalmente, relatamos um caso de remissão da dor com 50 mg.dia⁻¹ de topiramato. Este anti-epiléptico já vem sendo utilizado no tratamento preventivo da migrânea, cefaleia tipo tensional crônica e cefaleia hípica. Seus múltiplos mecanismos de ação incluem o bloqueio dos canais de sódio voltagem-dependentes, inibição dos canais de cálcio, aumento da condutância do canal de potássio, corrente incremental de cloreto mediada pelo ácido-aminobutírico, inibição da neurotransmissão glutamato-mediada e inibição da anidrase carbônica. O efeito profilático do topiramato nas diferentes síndromes álgicas não foi elucidado ³⁶. Prakash e col. ³⁷ descreveram recentemente dois casos de sucesso terapêutico com topiramato, cujos pacientes também eram intolerantes à indometacina. Alguns autores sugerem, ainda, uma revisão dos critérios diagnósticos, de forma que a resposta à indometacina auxilie, mas não seja essencial ao diagnóstico ^{30,37}.

A amitriptilina foi aqui descrita como eficaz em 6 de 9 pacientes portadores de HC; um deles, intolerante à indometacina. Trata-se de antidepressivo tricíclico amplamente utilizado na profilaxia da migrânea, cefaleia tipo tensional e cefaleias crônicas diárias. Modula os receptores de serotonina, aumenta os níveis sinápticos da noradrenalina e potencializa a ação dos receptores opióides endógenos ³⁸. Relatos sobre o benefício da amitriptilina na HC não foram encontrados na literatura. Contrariamente, autores relatam 24 casos de insucesso terapêutico com essa droga ²⁰. Tal disparidade pode ser explicada pela possível associação de mais de um tipo de cefaleia no mesmo paciente. Há autores que, ao observar a responsividade a diferentes classes de drogas, advogam a possibilidade de a HC não se tratar de uma entidade clínica isolada e sim uma combinação de duas síndromes álgicas distintas ^{18,39}. Neste sentido, acredita-se que pacientes com HC e migrânea, por exemplo, podem remir a dor com um antidepressivo tricíclico enquanto necessitam de indometacina em eventuais recidivas ou exacerbações.

Peres e col. ⁴⁰ discorreram sobre 6 pacientes responsivos aos inibidores seletivos da ciclooxigenase (COX-2). Ocorreu remissão da dor em 3 dos 9 pacientes que receberam rofecoxib 50 mg.dia⁻¹, e em 3 dos 5 pacientes que receberam celecoxib 200-400 mg.2.dia⁻¹. Nestas doses e em uso contínuo,

questiona-se a relativa proteção gastrointestinal dos COX-2. Em setembro de 2004, o rofecoxib foi retirado do mercado pelo fabricante devido aos efeitos cardiovasculares adversos ⁴¹.

Sjaastad e col. ⁴² relataram resposta completa ao piroxicam betaciclodextrina, derivado do piroxican, na dose de 20 a 40 mg.dia⁻¹, em 4 de 6 pacientes estudados.

A melatonina é uma indolamina sintetizada a partir do triptofano e sua estrutura química é semelhante à da indometacina. Seu mecanismo anti-inflamatório e analgésico ainda é desconhecido, mas presume-se que a melatonina pode aumentar a liberação de beta-endorfinas endógenas, e seu efeito anti-hiperalgésico parece envolver as vias do óxido nítrico e opiáceos endógenos ⁴³. Alguns relatos de casos descreveram pacientes que responderam à melatonina na dose de 7 a 15 mg ao dia. Em um paciente foi possível reduzir à metade a dose total de indometacina associada, enquanto em outros três casos, a monoterapia com melatonina foi bastante para alcançar remissão da dor ^{44,45}. A melatonina pode ser utilizada como alternativa naqueles pacientes com contra-indicações à indometacina, bem como em associação terapêutica na tentativa de diminuir a dose utilizada dessa droga.

O uso da toxina botulínica tipo A não se revelou de todo eficaz em reduzir os sintomas autonômicos ⁴⁶. Carbamazepina e oxigênio foram ineficazes no tratamento da HC. E o sumatriptano foi citado como uma opção no tratamento abortivo em alguns relatos de casos, embora seja comum que não possua efeito nas exacerbações da HC ⁴.

Burns e col. ⁴⁷ sugerem a eficácia da estimulação do nervo occipital em pacientes intolerantes à indometacina. No seguimento de longo prazo, 4 dos 6 pacientes relataram uma melhora substancial (80-95%), 1 relatou melhora de 30% e 1 relatou que sua dor era pior em 20%. Entretanto, os próprios autores questionam os resultados diante da possibilidade do efeito placebo ⁴⁷.

Outras drogas foram descritas como eficazes em casos isolados, tais como: verapamil, ibuprofeno, naproxeno, ácido acetilsalicílico, paracetamol com cafeína e ácido valpróico, mas a maioria dessas drogas foram consideradas ineficazes em outros casos de HC ⁴.

A Tabela VI adiante resume e apresenta sugestão de manejo terapêutico da Hemicrania Contínua (HC).

Tabela VI – Tratamento da Hemicrania Contínua

Medicamento	Dose (mg.d ⁻¹)
Abortivo/ Teste terapêutico	
Indometacina	50-300
Profilático	
Gabapentina	600-3.600
Topiramato	100-200
Celecoxib	400-600
Melatonina	7-15
Piroxican betaciclodextrina	20-60
Amitriptilina	25-75

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

A maioria dos casos de HC são de etiologia primária (idiopáticos), mas todos os pacientes com apresentações anormais requerem exame de imagem (RM crânio) ²⁶.

Em linhas gerais, as cefaleias primárias que se apresentam de forma estritamente unilateral e podem ser confundidas com HC são: neuralgia supra-orbital, cefaleia cervicogênica, migrânea estritamente unilateral, cefaleia disautônômica pós-traumática, cefaleia tipo tensional unilateral, dor facial atípica e distúrbios temporomandibulares. Registre-se que todas elas são resistentes à indometacina ³.

A hemicrania paroxística, cefaleia em salvas, cefaleia primária da tosse, cefaleia primária associada à atividade sexual e a cefaleia trovoada primária são distúrbios indometacina-responsivos ²⁶. Uma história clínica detalhada auxilia na identificação do fator desencadeante e na classificação diagnóstica.

Os pacientes que possuem HC por causas secundárias também podem responder favoravelmente à indometacina. Por isso, alguns autores recomendam a realização de RM de encéfalo em todos os pacientes com diagnóstico de HC ⁴⁸.

O diagnóstico de HC pode ser dificultado pelo excesso de medicamentos sintomáticos utilizados pelos pacientes. Nesta situação, o diagnóstico diferencial entre HC e, por exemplo, migrânea crônica, pode ser difícil. Uma história clínica minuciosa é útil, pois pode revelar uma cefaleia primária, contínua e unilateral pré-existente. Em todo caso, o abuso de medicação analgésica deve ser descontinuado e, se a dor persistir, o teste terapêutico com indometacina deve ser realizado ^{3,39}.

CONCLUSÃO

Com alguma frequência, a HC é mal conduzida em consequência de erros no diagnóstico. Há sintomas comuns às cefaleias trigêmino-autônômicas, à migrânea e à Hemicrania Contínua, muitas vezes tornando o diagnóstico complexo ²⁷.

Neste contexto, pacientes são medicados, principalmente por médicos não especialistas, com drogas indicadas para o tratamento de migrânea ou cefaleia em salvas, ineficazes para a HC. Muitos se submetem, inclusive, a procedimentos desnecessários, tais como extração dentária, cirurgia otorrinolaringológica, e até mesmo cirurgia da coluna cervical, antes de receberem o diagnóstico correto ³².

A Hemicrania Contínua, portanto, deve ser considerada entre as hipóteses diagnósticas de pacientes que apresentam cefaleia contínua, unilateral, sem alterações ao exame neurológico e exames subsidiários, independentemente da idade de aparecimento. Essa afecção é uma condição crônica, que necessita de tratamento preventivo de longo prazo.

A revisão da literatura sugere que a indometacina pode não ser uma boa escolha para uso contínuo, especialmente se os envolvidos forem idosos portadores de comorbidades, pela ocorrência de efeitos colaterais; estudos recentes já si-

nalizam possíveis alternativas terapêuticas. Preceitos éticos e epidemiológicos explicam a insuficiência de estudos clínicos controlados no tratamento da Hemicrania Contínua.

REFERÊNCIAS/REFERENCES

1. Sjaastad O – Chronic paroxysmal hemicrania, hemicrania continua and SUNCT: the fate of the three first described cases. *J Headache Pain*, 2006;7:151-156.
2. Silberstein SD, Peres MFP – Hemicrania continua. *Arch Neurol*, 2002;59:1029-1030.
3. Pareja JA, Antonaci F, Vicent M – The hemicrania continua diagnosis. *Cephalgia*, 2001;21:940-946.
4. Rossi P, Tassorelli C, Allena M, Ferrante E, Lisotto C, Nappi G – Focus on therapy: hemicrania continua and new daily persistent Headache. *J Headache Pain*, 2010;11(3):259-265.
5. Headache Classification Committee of the International Headache Society. – Classification and diagnostic criteria for headache disorders, cranial neuralgias and facial pain. *Cephalgia*, 2004;24(Suppl 1):1-160.
6. Silberstein SD, Lipton RB, Sliwinski M – Classification of daily and near-daily headaches: field trial of revised IHS criteria. *Neurology*, 1996;47:871-875.
7. Silberstein SD – Chronic Daily Headache. *JAOA*, 2005;105(Suppl 2): 23-29.
8. Peres MFP, Silberstein SD, Nahmias S et al. – Hemicrania continua is not that rare. *Neurology*, 2001;57:948-951.
9. Baldacci F, Nuti A, Cafforio G et al. – INDOTEST in atypical hemicrania continua. *Cephalgia*, 2008;28(3):300-301.
10. Amaral V, De Freitas GR, Rodrigue BCB et al. – Patent foramen ovale in trigeminal autonomic cephalalgias and hemicrania continua: a non-specific pathophysiological occurrence? *Arq Neuropsiquiatr*, 2010;68(4):627-631.
11. Lay CL, Newman LC – Posttraumatic Hemicrania Continua. *Headache*, 1999;39:275-279.
12. Rapoport AM, Bigal ME – Hemicrania continua: clinical and nosographic update. *Neurol Sci*, 2003;24:S118-S121.
13. Trucco M, Mainardi F, Maggioni F, Badino F, Zanchin G – Chronic paroxysmal hemicrania, hemicrania continua and SUNCT syndrome in association with other pathologies: a review. *Cephalgia*, 2004;24:173-184.
14. Vikelis M, Xifaras M, Magoufis G, Gekas G, Mitsikostas DD – Headache attributed to unruptured saccular aneurysm, mimicking hemicrania continua. *J Headache Pain*, 2005;6:156-158.
15. Taub D, Stiles A, Tucke AG – Hemicrania continua presenting as temporomandibular joint pain. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 2008;105:e35-e37.
16. Cittadini E, Matharu MS – Symptomatic trigeminal autonomic cephalalgias. *Neurologist*, 2009;15(6):305.
17. Goadsby PJ, Cittadini E, Burns B, Cohen AS – Trigeminal autonomic cephalalgias: diagnostic and therapeutic developments. *Curr Opin Neurol*, 2008;21:323-330.
18. Allena M, Tassorelli C, Sances G et al – Is hemicrania continua a single entity or the association of two headache forms? Considerations from a case report. *Headache*, 2010;50(5):877-881.
19. Matharu MS, Cohen AS, McGonigle DJ, Ward N, Frackowiak RS, Goadsby PJ – Posterior Hypothalamic and Brainstem Activation in Hemicrania Continua. *Headache*, 2004;44 (8):747-761.
20. Cittadini E, Goadsby PJ – Hemicrania continua: a clinical study of 39 patients with diagnostic implications. *Brain*, 2010;133:1973-1986.
21. Frago YD, Machado PC – Hemicrania Continua. *J Pediatr (Rio J)*, 1999;75(3):201-203.
22. Sjaastad O, Bakkevig LS – The rare, unilateral headaches. Vågå study of headache epidemiology. *J Headache Pain*, 2007;8:19-27.
23. Sandrini G, Tassorelli C, Ghiotto N, Nappi G – Uncommon primary headaches. *Curr Opin Neurol*, 2006;19:299-304.
24. Rapoport AM, Bigal ME – Hemicrania continua. *J Headache Pain*, 2004;5:S96-S98.

25. Yablon LA, Newman LC – Hemicrania continua: a second case in which the remitting form evolved from the chronic form. *Headache*, 2010;50:1381-1389.
26. Antonaci F, Pareja JA, Caminero AB, Sjaastad O – Chronic paroxysmal hemicrania and hemicrania continua. Parenteral indomethacin: the indotest. *Headache*, 1998;38(2):122-128.
27. Bigal ME, Tepper SJ, Sheftell FD, Rapoport AM – Hemicrania continua: a report of ten new cases. *Arq. Neuropsiquiatr*, 2002;60(3-B):695-698.
28. Cosentino G, Fierro B, Puma AR, Talamanca S, Brighina F – Different forms of trigeminal autonomic cephalalgias in the same patient: description of a case. *J Headache Pain*, 2010;11:281-284.
29. Terlizzi R, Cevoli S, Nicodemo M, Pierangeli G, Grimaldi D, Cortelli P – A case of strictly unilateral migraine without aura transformed in an episodic hemicrania continua. *Neurol Sci*, 2011;32(1):169-170.
30. Prakash S, Shah ND, Bhanvadia RJ – Hemicrania continua unresponsive or partially responsive to indomethacin: does it exist? A diagnostic and therapeutic dilemma. *J Headache Pain*, 2009;10(1):59-63.
31. Marmura MJ, Silberstein SD, Gupta M – Hemicrania continua: who responds to indomethacin? *Cephalalgia*, 2008;29:300-307.
32. Rossi P, Faroni J, Tassorelli C, Nappi G – Diagnostic Delay and Suboptimal Management in a Referral Population With Hemicrania Continua. *Headache*, 2009;49(2):227-234.
33. Pareja JA, Sjaastad O – Chronic paroxysmal hemicrania and hemicrania continua. Interval between indomethacin administration and response. *Headache*, 1996;36:20-23.
34. Pareja JA, Caminero AB, Franco E, Casado JL, Pascual J, Del Río MS – Dose, efficacy and tolerability of long-term indomethacin treatment of chronic paroxysmal hemicrania and hemicrania continua. *Cephalalgia*, 2001;21:906-910.
35. Spears RC – Is gabapentin an effective treatment choice for hemicrania continua? *J Headache Pain*, 2009;10(4):271-275.
36. Camarda C, Camarda R, Monastero R – Chronic paroxysmal hemicrania and hemicranias continua responding to topiramate: two case reports. *Clin Neurol Neurosurg*, 2008; 110: 88-91.
37. Prakash S, Husain M, Sureka DS, Shah NP, Shah ND – Is there need to search for alternatives to indomethacin for hemicrania continua? Case reports and a review. *J Neurol Sci*, 2009;277:187-190.
38. Redillas C, Silomon S – Prophylactic pharmacological treatment of chronic daily headache. *Headache*, 2000;40:83-102.
39. Robbins MS, Grosberg BM, Lipton RB – Coexisting trigeminal autonomic cephalalgias and hemicrania continua. *Headache*, 2010;50(3):489-496.
40. Peres MF, Silberstein SD – Hemicrania continua responds to cyclooxygenase-2 inhibitors. *Headache*, 2002; 42:530-531
41. Jüni P, Nartey L, Reichenbach S, Sterchi R, Dieppe PA, Egger M – Risk of cardiovascular events and rofecoxib: cumulative meta-analysis. *The Lancet*, 2004;364(9450): 2021-2029
42. Sjaastad O, Antonaci F – A piroxicam derivative partly effective in chronic paroxysmal hemicrania and hemicranias continua. *Headache*, 1995; 35:549-550.
43. Rozen TD – Trigeminal autonomic cephalalgias. *Neurol Clin*, 2009;27:537-556.
44. Rozen TD – Melatonin responsive hemicrania continua. *Headache*, 2006;46:1203-1204.
45. Spears RC – Hemicrania continua: a case in which a patient experienced complete relief on melatonin. *Headache*, 2006;46:524-527.
46. Garza I, Cutrer FM – Pain relief and persistence of dysautonomic features in a patient with hemicrania continua responsive to botulinum toxin type A. *Cephalalgia*, 2010;30:500-503.
47. Burns B, Watkins L, Goadsby PJ – Treatment of hemicrania continua by occipital nerve stimulation with a bion device: long-term follow-up of a crossover study. *Lancet Neurol*, 2008; 7(11):1001-1012.
48. Wilbrink LA, Ferrari MD, Kruit MC, Haana J – Neuroimaging in trigeminal autonomic cephalalgias: when, how, and of what? *Curr Opin Neurol*, 2009;22(3):247-253.

Resumen: Moura LMVR, Bezerra JMF, Fleming NRP – Tratamiento de la Hemicránea Continua: Serie de Casos y Revisión de la Literatura.

Justificativa y objetivos: La Hemicránea Continua (HC) es una cefalea primaria, invalidante, caracterizada por un dolor continuo, unilateral y que responde a la indometacina. Existen síntomas comunes a las cefaleas trigémino-autonómicas y a la migraña, que dificultan el diagnóstico. La presente revisión pretende describir la HC en una serie de casos, y analizar las mejores evidencias disponibles sobre las alternativas terapéuticas.

Método: Revisión sistemática de las historias clínicas y de los reportes diarios de dolor de 1.600 pacientes, atendidos entre enero de 1992 y enero de 2011, en un ambulatorio de cefalea.

Resultados: Diez pacientes con un posible diagnóstico de Hemicránea Continua fueron seleccionados; siete recibieron diagnóstico de HC según la II Clasificación Internacional de las Cefaleas. Ningún paciente había recibido el diagnóstico correcto antes de ser atendido en el ambulatorio y el tiempo promedio para el mismo fue de 12 años. La amitriptilina fue eficaz en el tratamiento profiláctico de 66,6% de los casos, la gabapentina en 20% y el topiramato en un 10%.

Conclusiones: La HC debe ser considerada entre las hipótesis diagnósticas de pacientes con cefalea continua, sin alteraciones al examen neurológico y exámenes posteriores, independientemente de la edad de su surgimiento. El tratamiento usual, 100 mg a 150 mg diarios de indometacina, conlleva a riesgos relevantes asociados con el uso a corto y largo plazo, y puede que no sea una buena elección para el uso continuo. Estudios recientes indican como posibles alternativas: gabapentina, topiramato, inhibidores de la ciclooxigenasa-2, piroxicam betaciclodextrina, amitriptilina y melatonina. Otros fármacos fueron descritos como eficaces en relatos aislados, pero la mayoría fue considerada ineficaz en otros casos de HC.

Descriptor: DOLOR, Crónica, Cefalea; ENFERMIDAD, Neurológica; TÉCNICAS DE ANALGESIA, Sistémica.