

Mestrado Integrado em Medicina

Medicina

**Prevalência e caracterização de cefaleias em doentes adultos com mastocitose**

**Sofia Isabel Leitão e Sousa**

**M**

**2019**



# **Prevalência e caracterização de cefaleias em doentes adultos com mastocitose**

## **Estudante**

Sofia Isabel Leitão e Sousa

[sofialeitaosousa@gmail.com](mailto:sofialeitaosousa@gmail.com)

Mestrado Integrado em Medicina

Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar

## **Orientadora**

Professora Doutora Margarida Lima, especialista em Imunohemoterapia, assistente hospitalar graduada do Centro Hospitalar Universitário do Porto e professora associada convidada do Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar da Universidade do Porto

## **Coorientador**

Carlos Andrade, especialista em Neurologia, assistente hospitalar graduado do Centro Hospitalar Universitário do Porto

**Junho 2019**

Sofia Isabel Leitão e Sousa

Alargamento do Curso de Consultas Jurídicas

**Porto, junho 2019**

Aos meus pais e irmãos

## Agradecimentos

- i. À Professora Margarida Lima, pelo acompanhamento e apoio durante todo o projeto e redação do artigo.
- ii. Ao Dr. Carlos Andrade, pela orientação na abordagem das cefaleias e disponibilidade para seguimento futuro dos doentes.
- iii. À Dra. Iolanda Fernandes e à Dra. Renata Cabral, pelo auxílio na recolha dos dados.
- iv. À colega Inês Pacheco, pelo auxílio na implementação dos questionários.
- v. Aos doentes, por terem colaborado no estudo.

## Resumo

Introdução: As mastocitoses são um conjunto de patologias caracterizadas pela acumulação de mastócitos anormais. A sua apresentação clínica é variada e pode resultar quer da infiltração dos tecidos pelos mastócitos, quer da libertação de mediadores produzidos por estas células. De interesse crescente são as manifestações neurológicas, incluindo as cefaleias, mas os trabalhos publicados até ao momento são extremamente escassos.

Objetivos: O objetivo deste estudo é caracterizar a relação entre cefaleias e mastocitoses, no que respeita a prevalência das cefaleias enquanto patologia primária e sintoma nos doentes com mastocitose, a relação temporal entre as duas e o seu impacto funcional.

Métodos: O estudo decorreu na Consulta Multidisciplinar de Linfomas Cutâneos e Mastocitoses do Centro Hospitalar Universitário do Porto, entre 1 de julho de 2018 e 27 de março de 2019. Aplicamos um questionário de caracterização de cefaleias e um de avaliação do impacto da dor aos doentes que frequentaram a consulta durante este período de tempo, e avaliamos a relação temporal entre cefaleias e mastocitose. Analisamos os dados obtidos com estatística descritiva e inferencial, utilizando software apropriado.

Resultados: Dos 53 participantes, 34 (64%) sofriam de cefaleias e, destes, 24 (70.6%) completaram os questionários. Daqueles que completaram o questionário, 63% cumpriam critérios de enxaqueca e 21% de cefaleia tipo tensão. Não identificamos associação entre os níveis séricos de triptase e ter cefaleias. Observamos, nos 24 doentes que completaram o questionário, que os doentes com enxaqueca com aura provável tinham uma diferença estatisticamente significativa na incidência de cefaleia em mais de 50% exacerbações da mastocitose ( $p=0,00048$ ).

Discussão: A proporção de doentes com mastocitose que sofriam de cefaleia foi superior à encontrada noutros estudos de doentes com mastocitose, contudo não excedeu os valores da população em geral. No entanto, os doentes com mastocitose sofriam consideravelmente mais de enxaqueca do que a população em geral, e as crises de enxaqueca eram mais frequentes durante os períodos de exacerbação da mastocitose, podendo indicar uma relação entre estas patologias e o envolvimento dos mastócitos na fisiopatologia das enxaquecas. Não encontramos uma associação entre a triptase sérica e o sintoma cefaleias, pelo que a massa mastocitária não parece determinar, por si só, o desenvolvimento do sintoma. Perante a literatura atual, esperávamos um maior impacto das cefaleias na vida dos doentes.

**Palavras chave:** mastocitose, mastócitos, cefaleias, enxaqueca.

## **Abstract**

Introduction: Mastocytosis are a group of diseases characterized by the accumulation of abnormal mast cells. Their clinical presentation is heterogeneous, and results from the accumulation of mast cells in different tissues and the release of mast cell mediators. Of notice is the growing interest on the neurological symptoms in mastocytosis, including headaches; yet, there are only a few studies on this subject.

Objectives: Our aim is to characterize the relationship between headaches and mastocytosis in terms of prevalence of headaches, as symptom and primary disease, temporal relationship and the disability caused by headaches.

Methods: Our study took place in a specialized multidisciplinary out clinic for adult patients with mastocytosis, of Centro Hospital Universitário do Porto, between 1 July 2018 and 27 March 2019. We applied a questionnaire to characterize headaches and another one to evaluate the disability they caused to the patients that had an appointment during this period. We analyzed the data with descriptive and inferential statistics, using the appropriate software.

Results: Of the 53 participants, 34 (64%) suffered from headaches and, from them, 24 (70.6%) completed the questionnaire. Sixty three percent met the criteria form migraine and 21% for tension type headache. There was no association between serum tryptase levels and headache. Considering the 24 patients that completed the questionnaire, there was an association between having migraine with probable aura and having headaches during more than 50% of the mastocytosis flairs.

Discussion: The proportion of patients with headache in general was higher than the one in other studies of patients with mastocytosis, yet it was lower than the one found in the general population. However, migraine was more prevalent than in the general population, and patients with migraine had coincidence of migraine during mastocytosis flairs, suggesting an association between the two diseases, which strengthen the possibility of mast cells involvement in migraine physiopathology. There was no relationship between serum tryptase levels and headache, suggesting that the mast cell burden by itself is not enough to cause headache. Given the current literature, we had anticipated a greater impact of headache in the life of these patients.

**Key words:** mastocytosis, mast cells, headaches, migraine.

## **Lista de abreviaturas**

CHUP- Centro Hospitalar Universitário do Porto

IHS- International Headache Society

MC- Mastocitose Cutânea

MS- Mastocitose Sistémica

OMS- Organização Mundial de Saúde

## Índice

Agradecimentos .....	i
Resumo.....	ii
Abstract .....	iii
Lista de abreviaturas .....	iv
Índice .....	v
Lista de quadros .....	vi
Lista de tabelas.....	vii
Introdução .....	1
Metodologia .....	3
Resultados .....	5
Discussão e Conclusões.....	9
Referências Bibliográficas .....	12
Quadros .....	14
Tabelas .....	16

## **Lista de quadros**

**Quadro 1:** Critérios de diagnóstico de mastocitose sistémica de acordo com a Organização Mundial de Saúde

**Quadro 2:** Critérios para subclassificação das mastocitoses sistémicas de acordo com a Organização Mundial de Saúde

## Lista de tabelas

**Tabela I.** Caracterização sociodemográfica e clínica da população em estudo

**Tabela II.** Prevalência do sintoma cefaleia nos doentes com mastocitose e relação temporal entre cefaleias e mastocitose

**Tabela III.** Caracterização das cefaleias nos doentes com mastocitose que afirmaram ter cefaleias e que responderam ao questionário

**Tabela IV.** Índice de incapacidade relacionado com a dor nos doentes com mastocitose que afirmaram ter cefaleias e que responderam ao questionário

**Tabela V.** Caracterização dos doentes com mastocitose que afirmaram ter cefaleias e cujas respostas ao questionário sugeriram o diagnóstico de cefaleia primária

**Tabela VI.** Comparação entre este estudo e o estudo de Smith e colaboradores, no que respeita à prevalência de cefaleias primárias nos doentes com mastocitose

## Introdução

As mastocitoses são um conjunto de doenças que derivam da expansão clonal e acumulação tecidual de mastócitos.<sup>1</sup> A prevalência real destas patologias é desconhecida, contudo, estudos recentes apontam para 1 caso em cada 10.000 pessoas.<sup>1,2</sup>

São globalmente divididas em mastocitose cutânea (MC) e mastocitose sistêmica (MS), de acordo com a ausência ou presença de envolvimento extra cutâneo, respetivamente.<sup>2</sup> A atual classificação da Organização Mundial de Saúde (OMS) data de 2016 e divide a MC em maculopapular, mastocitose difusa e mastocitoma cutâneo; e a MS em indolente (MSI), latente (MSL), associada a outra neoplasia hematológica (MSI-NHA), agressiva (MSA) e leucemia de mastócitos (LM).<sup>3</sup> De acordo com a OMS, o diagnóstico de MS requer a presença do critério *major* e pelo menos um critério *minor*, ou pelo menos três critérios *minor* (Quadro 1). A triptase é uma proteína libertada quase exclusivamente pelos mastócitos e níveis séricos basais de triptase superiores a >20 ng/ml são um critério *minor* de doença.<sup>4</sup> A subclassificação da MS depende da presença ou ausência de achados B e C (Quadro 2)<sup>3</sup>.

A maioria das mastocitoses deve-se a uma mutação pontual somática com ganho de função no gene *KIT*, que causa a ativação constitutiva do recetor KIT (CD117), resultando na proliferação e ativação aumentadas de mastócitos morfológica e funcionalmente anormais.<sup>1,2,4</sup>

A MC é geralmente diagnosticada na infância, já a MS é muito mais frequente na idade adulta.<sup>3</sup> Na MS os sintomas podem ser desencadeados por vários fatores, incluindo o *stress*.<sup>4</sup> A apresentação clínica da MS é heterogénea e envolve uma panóplia de sinais e sintomas, dos quais alguns, como o prurido, os gastrointestinais, as dores músculo-esqueléticas e os episódios de anafilaxia estão mais relacionados com a libertação de mediadores dos mastócitos, enquanto outros, como a esplenomegalia e o hiperesplenismo, a ascite, as fraturas patológicas, as citopenias e a mal absorção derivam frequentemente da infiltração dos tecidos pelos mastócitos e verificam-se nas formas mais agressivas da doença.<sup>5</sup>

Atualmente, nenhuma variante da MS tem cura, e o tratamento foca-se predominantemente no controlo da sintomatologia, pela redução da produção e libertação dos mediadores dos mastócitos.<sup>2</sup> Do ponto de vista farmacológico, nas formas indolente e latente utilizam-se sobretudo anti-histamínicos e antagonistas dos recetores de leucotrienos e nas formas avançadas são principalmente utilizados fármacos citorredutores (ex. cladribina), imunomoduladores (ex. interferão) e inibidores das cinases da tirosina (ex. midostaurina).<sup>2</sup>

A MC tem bom prognóstico, com regressão espontânea das lesões antes da adolescência, na maioria dos casos.<sup>2,3</sup> O prognóstico da MS varia com o tipo de doença, verificando-se uma

esperança média de vida igual à da população em geral na MS indolente e uma sobrevida global de apenas alguns meses na leucemia de mastócitos.<sup>6</sup>

As cefaleias são cada vez mais reportadas na literatura como sintoma das MS e, apesar da sua fisiopatologia ainda não ter sido esclarecida, crê-se que estejam relacionadas com a desgranulação dos mastócitos e a ação dos mediadores mastocitários nos neurónios peptidérgicos e colinérgicos.<sup>7</sup> No entanto, tanto quanto é do nosso conhecimento, há apenas três artigos originais publicados que fornecem alguma informação sobre a prevalência das cefaleias em doentes com mastocitose,<sup>8-10</sup> e, destes, apenas um foi concebido especificamente para determinar a prevalência das cefaleias e caracterizar a relação entre cefaleias primárias e mastocitose.<sup>8</sup>

Apesar de não existir marcadores biológicos, o diagnóstico das cefaleias primárias faz-se com bastante precisão, com base nos critérios de classificação da *International Headache Society (IHS)*.<sup>11</sup> De acordo com esta classificação, as cefaleias primárias dividem-se em enxaqueca, cefaleia do tipo-tensão, cefaleias trigémino-autónómicas, nas quais se inclui a cefaleia em salvas, e outras cefaleias primárias.<sup>12</sup>

Perante o enfoque crescente, na literatura, sobre cefaleias enquanto sintoma de mastocitose e a escassez de estudos especificamente desenhados para as avaliar, procuramos determinar a prevalência das cefaleias, enquanto sintoma e patologia primária nos doentes com mastocitose. Foi também nosso objetivo caracterizar as cefaleias primárias nesta população, investigar as relações entre as mastocitoses e as cefaleias e determinar o impacto das cefaleias na vida dos doentes com mastocitose.

## Metodologia

O projeto de investigação que suportou este estudo, elaborado no âmbito da Unidade Curricular opcional “Iniciação à Investigação Científica” do Mestrado Integrado em Medicina do Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar da Universidade do Porto (ICBAS/UP), foi avaliado pelo Gabinete Coordenador da Investigação do Departamento de Ensino, Formação e Investigação e pela Comissão de Ética do Centro Hospitalar Universitário do Porto (CHUP), tendo sido autorizado pelo Conselho de Administração deste centro hospitalar. Foi registado com o número 2018.138(119-DEFI/118-CES).

Trata-se de um estudo observacional, transversal, em que participaram os doentes adultos com diagnóstico confirmado de mastocitose, que frequentaram a Consulta Multidisciplinar de Linfomas Cutâneos e Mastocitoses do CHUP entre 1 de julho de 2018 e 27 de março de 2019 e que concordaram em participar, de forma livre e esclarecida, no estudo, após a assinatura do termo de Consentimento Informado.

Aplicamos o “Questionário para registo de cefaleias” desenvolvido e validado pelo Professor Doutor José Maria Pereira Monteiro, para caracterizar as cefaleias e determinar a sua prevalência.<sup>13</sup> Trata-se de um questionário extenso, de aplicação morosa, que avalia numerosos aspetos das cefaleias, nomeadamente a idade de início, a frequência e duração das crises, as características da dor, os sintomas premonitórios, prévios e acompanhantes, os fatores desencadeantes e agravantes, a relação temporal, a procura de médico, o recurso a fármacos, a existência de trauma prévio e de outras patologias, entre outros. Com a colaboração de um neurologista especializado em cefaleias, Dr. Carlos Andrade, interpretamos os resultados com base na classificação da IHS,<sup>12</sup> utilizando as perguntas referente à frequência das crises, características da dor, número de episódios, localização da dor, intensidade da dor, duração das crises, agitação durante as crises, sintomas prévios, sintomas acompanhantes e fatores desencadeantes. Os casos em que as respostas ao questionário não permitiam uma correta classificação da cefaleia, foram considerados como “não classificáveis”.

Para avaliar o impacto das cefaleias na vida dos doentes com mastocitose, utilizamos a versão portuguesa do “Pain Disability Index”, cuja tradução, adaptação e validação foi da responsabilidade da Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, com a autorização dos autores.<sup>14</sup> O “Índice de Incapacidade Relacionada com a Dor” é um questionário de autoaplicação, breve e muito prático, que avalia a incapacidade e a interferência funcional da dor em sete dimensões: responsabilidades familiares e domésticas, atividades de lazer, atividades sociais, trabalho, comportamento sexual, cuidados pessoais e atividades vitais. Cada dimensão é pontuada de “0” a “10”, variando a

pontuação total entre “0” e 70”. Quanto maior a pontuação, maior a incapacidade relacionada com a dor. As propriedades psicométricas, reprodutibilidade e sensibilidade deste questionário foram previamente demonstradas.<sup>14</sup>

Os participantes responderam ainda às seguintes questões: “Já tinha dores de cabeça antes do diagnóstico de mastocitose?”, “Notou agravamento das dores de cabeça após o diagnóstico de mastocitose?” e “As dores de cabeça estão presente em mais de metade dos episódios de exacerbação da mastocitose?”.

Além disso, com autorização do Responsável pelo Acesso à Informação do CHUP, recolhemos os seguintes dados do processo clínico dos doentes: dados demográficos (género e idade), classificação da mastocitose, triptase sérica à data da consulta, classificação da mastocitose, e registo da presença/ausência de manifestações cutâneas, gastrointestinais, cardiovasculares, respiratórias, otorrinolaringológicas, génito-urinárias, alérgicas, osteoarticulares/músculo-esqueléticas e neuropsiquiátricas.

Os dados foram registados em ficheiro Excel, após o que foi realizado um estudo estatístico descritivo com determinação de frequências absolutas e relativas e medidas de distribuição central e de dispersão, nomeadamente mediana, máximos e mínimos; e estatística inferencial de variáveis categóricas com o teste  $\chi^2$ , e a de variáveis contínuas, com o teste de Mann Whitney. Valores de  $p < 0.05$  foram considerados estatisticamente significativos. A análise estatística foi efetuada com o *software* Microsoft Excel (Microsoft® Excel® para Office 365 MSO (16.0.11328.20230) 32bit, versão 1902) e com o *software* SOFA, *Statistics open for all* (versão 1.5.1).

## Resultados

Do total de 63 indivíduos que cumpriam os critérios de inclusão, 53 (84.1%) responderam total ou parcialmente aos questionários. Quer na população total, quer nos respondedores, a mediana das idades era de 45 anos, 68% eram do género feminino e não havia diferenças estatisticamente significativas entre estes dois grupos nos diversos parâmetros avaliados (Tabela I).

Dos 53 respondedores, 6 (11.3%) tinham MC e 41 (77.4%) tinham MS, com franco predomínio de casos de MSI (66.0%); mais raramente, foram observados casos de MS-NHA (3, 5.7%), MSL (2, 3.8%) ou MSA (1, 1.9%) (Tabela I). No grupo dos respondedores havia 6 casos sem classificação precisa da doença porque os doentes se tinham recusado a fazer o estudo medular.

As manifestações clínicas mais comuns eram as cutâneas, seguidas das neuropsiquiátricas e das gastrointestinais, quer no total de doentes quer nos respondedores (Tabela I).

### Prevalência de cefaleias e relação temporal com mastocitose

Dos 53 doentes que responderam, 34 (64.2%) mencionaram que sofriam de cefaleias (Tabela II). No que respeita a relação temporal entre cefaleias e mastocitose, 28 doentes (84.8%) referiram que já sofriam de cefaleias antes do diagnóstico de mastocitose, 10 (30.3%) mencionaram que sentiram agravamento das cefaleias após o diagnóstico, e 7 (21.2%) disseram ter cefaleias em mais de metade das exacerbações da mastocitose (Tabela II).

Vinte e quatro dos 34 doentes que diziam ter cefaleias (70.6%) completaram o questionário de caracterização de cefaleias e o questionário para avaliação da incapacidade relacionada com a dor, e os 10 restantes não, por não poderem disponibilizar o tempo necessário. Não observamos diferenças estatisticamente significativas nas variáveis idade, género, valor de triptase sérica, classificação de mastocitose e manifestações clínicas entre os dois últimos grupos ( $p > 0.05$ ).

### Caraterização das cefaleias

No que respeita à caraterização das cefaleias, a mediana das idades de início dos sintomas foi 16 anos, e o último episódio tinha decorrido há um período muito variável de tempo (Tabela III).

As cefaleias foram classificadas como periódicas em 66.7% dos casos, e o número de crises por mês variou entre “0” e “30”. Setenta vírgula oito por cento dos doentes responderam que as crises eram sempre do mesmo tipo e a dor foi classificada como “moedeira” ou “pulsátil” em 54.2% e 41.7% dos casos, respetivamente. Todos os doentes referiram que já tinham tido mais de 5 episódios iguais, mas apenas 33.3% mencionaram já ter tido várias crises no mesmo dia.

A localização mais frequente da dor foi a região frontal (29.2% dos casos), seguida das regiões temporal e frontotemporal (12.5% em ambos os casos). Em 62.5% dos casos a dor era bilateral e em cerca de metade dos casos havia alternância de lado.

A intensidade da cefaleia foi classificada de moderada ou leve em mais de 80% dos casos e de grave em apenas 2 casos (8.3%). A duração das crises sem e com tratamento foi muito variável, com uma mediana de 48 horas e 1 hora, respetivamente. A maioria dos doentes (62.5%) respondeu que ficava sossegado durante as crises, sendo que 8 (33.3%) responderam que ficavam agitados.

Nove doentes (37.5%) referiram ter sintomas premonitórios. Os sintomas prévios referidos com mais frequência foram a visão enevoada e o bocejo/sonolência (33.3% para ambos), a irritabilidade (29.2%) e os zumbidos (20.8%), seguidos de mal-estar, fraqueza dos membros, parestesias, dificuldade em nomear objetos, perturbações visuais como cintilações, linhas em paliçada ou manchas escuras (16.7% em todos os casos).

Os sintomas acompanhantes referidos com maior frequência foram a fotofobia (54.2%), a fonofobia (50%) e as náuseas (45.8%), seguidos dos vômitos (20.8%) e da osmofobia (16.7%). Os fatores desencadeantes mais frequentes foram o stress (41.7%), seguido pelas variações climáticas e do sono e pela menstruação (20.8% em todos os casos).

Entre os fatores agravantes salientaram-se pela maior frequência o ruído (41.7%), o exercício (37.5%), a luz (33.3%) e o calor (29.2%). Em 41.7% dos casos foi referido um predomínio temporal, nomeadamente a Primavera/Outono (20.8%), o fim de semana ou o período menstrual (12.5% em ambos os casos).

Trinta e sete vírgula cinco por cento dos doentes já tinham procurado o médico por causa de cefaleias, predominantemente o seu médico de família, mas apenas 4 doentes já tinham efetuado exames complementares de diagnóstico (ressonância magnética, tomografia computadorizada e/ou eletroencefalograma).

Praticamente todos os doentes (83.3%) já tinham feito medicação por causa de cefaleias, frequentemente por iniciativa própria. O paracetamol (50%), o ibuprofeno (15.0%) ou a associação de ambos (15.0%) foram os medicamentos usados com maior frequência. Apenas 3 doentes faziam profilaxia medicamentosa e quatro doentes tinham feito terapêuticas alternativas.

Apenas 5 doentes (20.8%) referiram absentismo relacionado com as cefaleias.

Em 6 casos (25.0%) havia história de traumatismo da cabeça e/ou do pescoço, mas sem perda de conhecimento. Relativamente às patologias mais frequentemente associadas, 7 doentes mencionaram depressão, 5 doentes referiram alergia e 4 doentes referiram hipertensão. Dez doentes (41.7%) mencionaram história familiar.

### **Incapacidade relacionada com as cefaleias**

Relativamente ao questionário “Índice de incapacidade relacionada com a dor”, com uma pontuação máxima possível de “70”, a que responderam 24 doentes, a mediana das pontuações foi 23 pontos, variando entre “0” e “62” (Tabela IV). Todos os domínios tiveram medianas de

pontuações entre “3” e “4”, variando entre “0” e “10”, exceto o domínio dos cuidados pessoais, em que a mediana das pontuações foi “0”, com valores mínimo e máximo de “0” e “7”, respetivamente.

### **Classificação das cefaleias**

A análise dos resultados do questionário de caracterização das cefaleias evidenciou que 5 doentes (20.8%) cumpriam critérios de cefaleia de tipo-tensão e 15 (62.5%) cumpriam critérios de enxaqueca: 8 (33.3%) de enxaqueca com aura provável, 4 (16.7%) de enxaqueca sem aura, e 3 (12.5%) de enxaqueca sem aura provável. Os restantes 4 doentes (16.7%) não cumpriam critérios de classificação de qualquer cefaleia primária avaliável pelo questionário utilizado (cefaleias não classificáveis). Nenhum doente cumpria os critérios de cefaleia em salvas.

### **Caraterísticas clínicas dos doentes com mastocitose e cefaleias primárias**

A mediana das idades dos doentes com enxaqueca foi de 42 anos, e a dos doentes com cefaleia tipo tensão foi 51 anos. Oitenta e sete por cento dos indivíduos com enxaqueca e 80% dos indivíduos com cefaleia tipo tensão eram do género feminino. A maioria dos indivíduos, quer com enxaqueca (60%), quer com cefaleia tipo tensão (80%), tinham MS indolente e 3 (20.0%) dos doentes com enxaqueca tinham MC. A mediana do valor basal de triptase sérica foi 12.7 ng/ml nos doentes com enxaqueca e 12.9 ng/ml nos doentes com cefaleia tipo-tensão.

Praticamente todas as manifestações clínicas que habitualmente são associadas à desgranulação dos mastócitos e libertação de mediadores mastocitários, incluindo as manifestações neuropsiquiátricas, gastrointestinais, osteoarticulares/músculo-esqueléticas e cardiovasculares, eram mais frequentes nos doentes com enxaqueca do que nos doentes com cefaleias tipo tensão. No entanto, as diferenças entre os grupos não eram estatisticamente significativas ( $p>0.05$ ) (Tabela V).

Catorze dos doentes com enxaqueca (93%) e 4 dos doentes com cefaleia do tipo tensão (80%) referiram que já sofriam de cefaleias antes do diagnóstico de mastocitose. Quase metade dos doentes com enxaqueca (47%), e nenhum dos doentes com cefaleia tipo tensão, referiram que tinham cefaleias em mais de 50% das exacerbações da mastocitose (Tabela V).

Cerca de metade dos doentes com enxaqueca (47%) já tinham recorrido ao médico pelas cefaleias, enquanto apenas 20% dos doentes com cefaleia tipo tensão o tinham feito. Para além disso, a taxa de absentismo foi 27% nos doentes com enxaqueca e de 0% nos doentes com cefaleia tipo tensão. Por fim, salienta-se que 40% dos doentes com enxaqueca e 60% dos doentes com cefaleia tipo tensão têm pelo menos um familiar em primeiro grau afetado por cefaleias (Tabela V).

Não se observou diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos em nenhum destes parâmetros ( $p>0.05$ ) (Tabela V).

Nos indivíduos com enxaqueca, a mediana das pontuações no questionário “Índice de

incapacidade relacionado com a dor” foi de “28”, enquanto que nos indivíduos com cefaleia tipo tensão, a mediana das pontuações foi de “12” ( $p > 0.05$ ).

#### **Relação entre cefaleias e outros dados clínicos e analíticos**

Para avaliar se havia associação entre o valor sérico da triptase e a presença ou ausência do sintoma cefaleia, procedemos à categorização desta variável menor ou  $\geq 20$  ng/ml e, num segundo teste, menor ou  $\geq 100$  ng/ml. Escolhemos o primeiro valor com base nos critérios de diagnóstico da OMS (critério *minor* para diagnóstico de MS) e o segundo por o considerarmos arbitrariamente um valor elevado. Não observamos associação estatisticamente significativa entre a ausência/presença do sintoma cefaleia e nos níveis séricos de triptase ( $p > 0.05$ ). Também não encontramos associação entre ter ou não enxaqueca e os níveis de triptase  $\geq 20$  ng/mL ou  $\geq 100$  ng/mL ( $p > 0.05$ ).

Relacionamos, nos 24 doentes que completaram o questionário, ter cefaleias em mais de metade das exacerbações da mastocitose e ter os diferentes tipos de cefaleia primária. Encontramos uma associação entre ter enxaqueca com aura provável e ter cefaleias em mais de 50% das exacerbações da mastocitose ( $p = 0,00048$ ).

## Discussão e Conclusões

Embora as cefaleias sejam várias vezes mencionadas na literatura como sintomas de mastocitose,<sup>1,2,7</sup> existe um único estudo desenhado para relacionar a mastocitose e as cefaleias, em particular as cefaleias primárias.<sup>8</sup> Assim, o nosso estudo preenche uma lacuna da literatura atual, sendo apenas possível comparar os nossos resultados com os do estudo de Smith *et al.*, dados ocasionais de outros estudos e artigos de revisão em doentes com mastocitose e dados referentes à população em geral .

A prevalência de cefaleias em doentes com mastocitose no estudo de Smith *et al.* foi 56%<sup>8</sup>. Na população em geral, a prevalência varia consoante o estudo, tendo atingido 89% no único estudo português, realizado em 1995,<sup>13</sup> e 66% em um artigo de revisão, publicado em 2007.<sup>15</sup> Deste modo, apesar de termos encontrado um valor mais alto do que no estudo de Smith *et al.*, a prevalência do sintoma parece ser inferior à reportada na população em geral, o que coloca em causa a relação entre o sintoma cefaleia e mastocitoses. A inexistência de estudos epidemiológicos recentes na população portuguesa é um obstáculo à correta interpretação dos resultados.

A prevalência de cefaleia do tipo-tensão determinada no estudo português da população em geral foi de 62.5%,<sup>13</sup> valor bastante superior aos 21% que encontramos, todavia, outros estudos na população em geral apontam valores próximos dos 45%, admitindo-se grande variabilidade e reduzido número de estudos epidemiológicos.<sup>11,15</sup> Além disso, a cefaleia tipo tensão é vista como “cefaleia normal”,<sup>11,16</sup> a sua intensidade é leve a moderada e não se associa a sintomas debilitantes, como fotofobia ou vômitos,<sup>16</sup> pelo que pode ser desvalorizadas pelos doentes, causando a subestimação da prevalência. Assim, também não podemos tirar conclusões sólidas sobre a associação entre cefaleia tipo-tensão e mastocitose.

A prevalência das enxaquecas na população em geral mundial é de 11%.<sup>15</sup> O estudo português determinou uma prevalência de 9.9% para a enxaqueca, 1.3% para a enxaqueca com aura e 6% para a enxaqueca sem aura. O questionário que usamos não permite avaliar os critérios C de classificação da enxaqueca com aura,<sup>12</sup> pelo que incluímos apenas a classificação “enxaqueca com aura provável”, contemplada na classificação da *International Headache Society* e obtivemos uma frequência de “enxaqueca com aura provável” de 33%, prevalência significativamente superior à de enxaqueca com aura encontrada na população em geral, e da mesma ordem de grandeza que o valor encontrado no estudo realizado em doentes com mastocitose (25%).<sup>8</sup> A prevalência de enxaqueca sem aura e de enxaqueca em geral também foi superior à descrita para a população em geral e aos valores referidos no estudo de Smith *et al.*,<sup>8</sup> em que foi encontrada uma prevalência de 37.5% de enxaquecas em geral e 12,5% de enxaqueca sem aura em doentes com mastocitose

(Tabela VI). Assim, os resultados que obtivemos apontam para uma associação entre a enxaqueca e a mastocitose.

É de notar que, tal como no nosso estudo, no estudo efetuado por Smith *et al.* não foram encontrados casos de cefaleia em salvas. Contudo, na população em geral, a prevalência deste distúrbio ao longo da vida é 124 em 100.000,<sup>17</sup> valor bastante baixo, o que, associado ao também reduzido número de doentes com mastocitose, pode explicar o sucedido.

Ao contrário do que foi relatado num artigo que mencionava cefaleias em doentes com mastocitose,<sup>7</sup> não observamos diferença estatisticamente significativa entre a presença de sintomas relacionados com libertação de mediadores de mastócitos e de cefaleias.

Relativamente à incapacidade e ao impacto das cefaleias na vida dos doentes, a percentagem de absentismo laboral em indivíduos com enxaqueca e com cefaleia tipo tensão foi inferior aos 43% e 12%, respetivamente, reportados na literatura referente à população europeia.<sup>18</sup> A mediana de pontuação do “Índice de incapacidade relacionada com a dor” foi menos de metade do valor máximo possível. Portanto, e ao contrário do que antecipamos, interpretados à luz da literatura, os resultados indicam que o impacto das cefaleias primárias na vida dos doentes com mastocitose é inferior ao encontrado na população em geral.

O nosso estudo foi o primeiro a tentar relacionar carga mastocitária e o sintoma cefaleia utilizando os níveis séricos de triptase. Optamos por este marcador porque é libertado quase exclusivamente pelos mastócitos, os seus níveis séricos basais são uma medida da carga tumoral,<sup>4</sup> atualmente se pensa que as cefaleias nos doentes com mastocitose derivam da desgranulação mastocitária<sup>2,7</sup> e pela possível associação entre desgranulação mastocitária e enxaqueca,<sup>19</sup> todavia, não encontramos associação entre os dois. É sabido que os mediadores dos mastócitos atuam por via endócrina, parácrina e autócrina,<sup>20</sup> pelo que as cefaleias poderão ser causadas por mediadores que atuam a nível local e não se traduzem por níveis séricos de triptase elevados.

Não existe consenso sobre a fisiopatologia da enxaqueca, contudo, há evidência do envolvimento dos mastócitos,<sup>19,21</sup> e da ativação do sistema trigémeo vascular que desencadeia inflamação meníngea “estéril”.<sup>20</sup> Por isso, procuramos uma associação entre ter enxaqueca e os níveis de triptase, mas não a verificamos. Um trabalho de revisão publicado em 2019 menciona que estudos realizados na década de 90, que avaliaram histamina plasmática, 5-hidroxitriptamina e níveis urinários de histamina e triptase, durante crises de enxaqueca, obtiveram valores aumentados destes compostos.<sup>20</sup> É possível que a histamina libertada pelos mastócitos esteja envolvida na fisiopatologia das cefaleias associadas à mastocitose e o doseamento da histamina no sangue e dos seus metabolitos na urina durante as crises poderia fornecer informações a este respeito. No entanto, a maioria destes produtos são instáveis, as técnicas disponíveis ainda não

estão estandardizadas e os resultados são de difícil interpretação.

Smith *et al.* avaliaram também a presença de cefaleias em mais de 50% das exacerbações da mastocitose e verificaram que apenas 44% dos doentes com cefaleia tinham crises durante as exacerbações da mastocitose, propondo que a desgranulação dos mastócitos não seja suficiente para causar cefaleias.<sup>8</sup> Obtivemos um valor ainda inferior a este, pelo que o nosso estudo corrobora esta possibilidade. Contudo, quando tentamos relacionar, nos 24 doentes que completaram o questionário, ter enxaquecas com aura provável e cefaleias em mais de 50% das exacerbações da mastocitose, observamos que estas duas variáveis estavam associadas, o que poderá ser um indicador da relação entre a fisiopatologia da enxaqueca com aura e a desgranulação mastocitária.

Deste modo, enquanto que a relação entre os valores de triptase e as enxaquecas não suportam a influência da carga mastocitária no desenvolvimento de enxaquecas nos doentes com mastocitose, a associação entre crises de enxaqueca e exacerbações da mastocitose parece fazê-lo. Assim, pela disparidade dos dois indicadores, e uma vez que o nível basal de triptase depende da libertação constitutiva das formas imaturas  $\alpha$  e  $\beta$  e, aquando da sua ativação, os mastócitos libertam também a forma  $\beta$  madura,<sup>22</sup> seria interessante avaliar os níveis séricos de triptase aquando das crises de cefaleia, para melhor compreender o impacto da ativação sistémica dos mastócitos no seu desenvolvimento.

A principal limitação do nosso estudo foi a dimensão reduzida da amostra. Contudo, as mastocitoses são doenças raras, pelo que é difícil obter amostras de grande dimensão. Além disso, o questionário que utilizamos para a caracterização das cefaleias é bastante longo, muita da informação colhida não se relaciona diretamente com o nosso estudo e não permite classificar todos os tipos de cefaleia primária. Por fim, o nosso estudo pode estar sujeito a viés de seleção por conveniência.

O impacto das cefaleias e das mastocitoses na qualidade de vida dos doentes<sup>2,11</sup> e a evidência de associação das duas justificam a realização de estudos mais alargados, idealmente multicêntricos, para ultrapassar o reduzido número de casos de mastocitose, e que avaliem os níveis de mediadores mastocitários durante as crises de cefaleias. Acreditamos também que, pelo atraso entre o início da mastocitose e o seu diagnóstico,<sup>2,4</sup> é importante aumentar a sensibilidade dos clínicos, para o facto das mastocitoses terem sintomatologia sistémica, com o objetivo de proporcionar assistência precoce a estes doentes e compreender melhor a associação temporal entre mastocitose e cefaleias.

## Referências bibliográficas

1. Theoharides, T. C., Valent, P. & Akin, C. Mast Cells, Mastocytosis, and Related Disorders. *N. Engl. J. Med.* **373**, 163–172 (2015).
2. Gülen, T., Hägglund, H., Dahlén, B. & Nilsson, G. Mastocytosis: the puzzling clinical spectrum and challenging diagnostic aspects of an enigmatic disease. *J. Intern. Med.* **279**, 211–228 (2016).
3. Valent, P., Akin, C. & Metcalfe, D. D. Mastocytosis: 2016 updated WHO classification and novel emerging treatment concepts. *Blood* **129**, 1420–1427 (2017).
4. Abid, A., Malone, M. A. & Curci, K. Mastocytosis. *Prim. Care Clin. Off. Pract.* **43**, 505–518 (2016).
5. Bonadonna, P., Lombardo, C. & Zanotti, R. Mastocytosis and allergic diseases. *J. Investig. Allergol. Clin. Immunol.* **24**, 288–297; quiz 3 p preceding 297 (2014).
6. Coltoff, A. & Mascarenhas, J. Relevant updates in systemic mastocytosis. *Leuk. Res.* **81**, 10–18 (2019).
7. Georgin-Lavialle, S., Gaillard, R., Moura, D. & Hermine, O. Mastocytosis in adulthood and neuropsychiatric disorders. *Transl. Res.* **174**, 77-85.e1 (2016).
8. Smith, J., H Butterfield, J. & Cutrer, F. Primary headache syndromes in systemic mastocytosis. *Cephalalgia Int. J. Headache* **31**, 1522–31 (2011).
9. Kushnir-Sukhov, N. M., Brittain, E., Scott, L. & Metcalfe, D. D. Clinical correlates of blood serotonin levels in patients with mastocytosis. *Eur. J. Clin. Invest.* **38**, 953–958 (2008).
10. Smith, J. H., Butterfield, J. H., Pardani, A., DeLuca, G. C. & Cutrer, F. M. Neurologic symptoms and diagnosis in adults with mast cell disease. *Clin. Neurol. Neurosurg.* **113**, 570–574 (2011).
11. Jensen, R. & Stovner, L. J. Epidemiology and comorbidity of headache. *Lancet Neurol.* **7**, 354–361 (2008).
12. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalalgia* **38**, 1–211 (2018).
13. Monteiro, J. Cefaleias: Estudo Epidemiológico e Clínico de uma População Urbana.

- (Universidade do Porto, 1995). URL: [https://repositorio-aberto.up.pt/bitstream/10216/10155/3/666\\_TD\\_01\\_P.pdf](https://repositorio-aberto.up.pt/bitstream/10216/10155/3/666_TD_01_P.pdf). Acedido a 23 maio 2019.
14. Azevedo, L. F., Costa Pereira, A., Dias C *et al.* Tradução, Adaptação Cultural e Estudo Multicêntrico de validação de Instrumentos para Rastreamento e Avaliação do Impacto da Dor Crónica. *Dor*. **15**, 6-56 (2007).
  15. Stovner, L. *et al.* The Global Burden of Headache: A Documentation of Headache Prevalence and Disability Worldwide. *Cephalalgia* **27**, 193–210 (2007).
  16. Jensen, R. H. Tension-Type Headache - The Normal and Most Prevalent Headache. *Headache* **58**, 339–345 (2018).
  17. Fischera, M., Marziniak, M., Gralow, I. & Evers, S. The Incidence and Prevalence of Cluster Headache: A Meta-Analysis of Population-Based Studies. *Cephalalgia* **28**, 614–618 (2008).
  18. On behalf of the Eurolight Steering Committee, Stovner, L. J. & Andrée, C. Impact of headache in Europe: a review for the Eurolight project. *J. Headache Pain* **9**, 139–146 (2008).
  19. Worm, J., Falkenberg, K. & Olesen, J. Histamine and migraine revisited: mechanisms and possible drug targets. *J. Headache Pain* **20**, 30 (2019).
  20. Koyuncu Irmak, D., Kilinc, E. & Tore, F. Shared Fate of Meningeal Mast Cells and Sensory Neurons in Migraine. *Front. Cell. Neurosci.* **13**, 136 (2019).
  21. Hendriksen, E., van Bergeijk, D., Oosting, R. S. & Redegeld, F. A. Mast cells in neuroinflammation and brain disorders. *Neurosci. Biobehav. Rev.* **79**, 119–133 (2017).
  22. Vitte, J. Human mast cell tryptase in biology and medicine. *Mol. Immunol.* **63**, 18–24 (2015).

## Quadros

### Quadro 1: Critérios de diagnóstico de Mastocitose Sistêmica de acordo com a Organização Mundial de Saúde

**Critério *Major*:**

Infiltrados multifocais densos ( $\geq 15$  mastócitos/agregado) em biópsia de medula óssea e/ou secções de outros órgãos extra cutâneos.

**Critérios *Minor*:**

- a.  $>25\%$  de todos os mastócitos são atípicos (tipo I ou tipo II) em esfregaço de medula óssea ou em infiltrados de mastócitos detetados em secções de órgãos viscerais.
- b. Mutação pontual *KIT* no codão 816 na medula óssea ou em outro órgão extra cutâneo
- c. Mastócitos da medula óssea, sangue ou outro tecido extra cutâneo com CD2 e/ou CD25
- d. Triptase sérica basal  $>20$  ng/ml (não válida quando existe neoplasia mieloide associada).

Critério *major* + pelo menos 1 critério *minor* ou, na ausência de critério *major*, pelo menos 3 critérios *minor*.

**Quadro 2. Critérios para subclassificação das Mastocitoses Sistêmicas de acordo com a Organização Mundial de Saúde**

**Subclassificação das mastocitoses sistêmicas**

- **Mastocitose Sistêmica Indolente:** menos de 2 achados B e sem achados C
- **Mastocitose Sistêmica Latente:** 2 ou mais achados B e sem achados C
- **Mastocitose Sistêmica Agressiva:** 1 ou mais achados C
- **Leucemia de Mastócitos:** um ou mais achados C com  $\geq 20\%$  de mastócitos na medula óssea.
- **Mastocitose Sistêmica associada a outra neoplasia hematológica:** preencher separadamente critérios de mastocitose sistêmica e critérios de outra neoplasia hematológica

**Achados B:**

1. Infiltração mastocitária da medula óssea  $>30\%$  (biopsia óssea) e triptase basal  $>200$  ng/ml
2. Medula óssea hipercelular, com perda de adipócitos, sinais discretos de dismielopoiese sem citopenias substanciais e sem critérios para mielodisplasia ou neoplasia mieloproliferativa.
3. Organomegalias: hepatomegalia palpável, esplenomegalia palpável ou adenopatias palpáveis ( $> 2$  cm em tomografia computadorizada), sem comprometimento da função do órgão.

**Achados C:**

1. Citopenias: contagem absoluta de neutrófilos  $<1000/\mu\text{l}$  ou hemoglobina  $<10$  g/dl ou plaquetas  $<100000/\mu\text{l}$ .
2. Hepatomegalia com ascite e comprometimento da função hepática
3. Esplenomegalia palpável com hipersplenismo associado
4. Má absorção com hipoalbuminemia e perda de peso
5. Lesões do esqueleto: osteólise de grande dimensão com fraturas patológicas
6. Lesão de órgão com risco de vida causada por infiltração local de mastócitos.

## Tabelas

Tabela I. Caracterização sociodemográfica e clínica da população em estudo

	Total dos doentes (n=63)	Doentes respondedores (n=53)	Doentes sem cefaleias (n=19)	Doentes com cefaleias (n=34)
<b>IDADE (anos)</b>	45 (21-84)	45 (21-84)	45 (21-84)	50 (21-82)
<b>GÉNERO</b>				
Masculino	20/63 (31.7%)	17/53 (32.1%)	11/19 (57.9%)	6/34 (17.6%)
Feminino	43/63 (68.3%)	36/53 (67.9%)	8/19 (42.1%)	28/34 (82.4%)
<b>CLASSIFICAÇÃO DA MASTOCITOSE</b>				
MC	10/63 (15.9%)	6/53 (11.3%)	2/19 (10.5%)	4/34 (11.8%)
MSI	39/63 (61.9%)	35/53 (66.0%)	12/19 (63.2%)	23/34 (67.6%)
MSL	2/63 (3.2%)	2/53 (3.8%)	0/19 (0%)	2/34 (5.8%)
MSI-NHA	3/63 (4.8%)	3/53 (5.7%)	2/19 (10.5%)	1/34 (2.9%)
MSA	1/63 (1.6%)	1/53 (1.9%)	1/19 (5.3%)	0/34 (0%)
LM	1/63 (1.6%)	0/53 (0%)	0/19 (0%)	0/34 (0%)
MS/MC	7/63 (11.1%)	6/53 (11.3%)	2/19 (10.5%)	4/34 (11.8%)
<b>TRIPTASE SÉRICA</b>				
Valor basal (ng/ml)	16 (2-863)	16 (2-216)	21 (5-132)	16 (2-216)
≥ 20 ng/ml	31/63 (49.2%)	27/53 (50.9%)	11/19 (57.9%)	16/34 (47.1%)

	Total dos doentes (n=63)	Doentes respondedores (n=53)	Doentes sem cefaleias (n=19)	Doentes com cefaleias (n=34)
<b>MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS</b>				
Cutâneas	60/63 (95.2%)	51/53 (96.2%)	17/19 (89.5%)	34/34 (100%)
Gastrointestinais	30/63 (47.60%)	29/53 (54.7%)	11/19 (57.9%)	18/34 (52.9%)
Cardiovasculares	12/63 (19.0%)	9/53 (17.0%)	0/19 (0%)	9/34 (26.5%)
Osteoarticulares	34/63 (47.6%)	30/53 (56.7%)	11/19 (57.9%)	19/34 (55.9%)
Respiratórias	4/63 (6.3%)	3/53 (5.7%)	1/19 (5.3%)	2/34 (5.9%)
Otorrinolaringológicas	8/63 (23.7%)	8/53 (15.1%)	1/19 (5.3%)	2/34 (5.9%)
Génito-urinárias	13/63 (20.6%)	12/53 (22.6%)	3/19 (15.8%)	9/34 (26.5%)
Alérgicas	15/63 (23.8%)	13/53 (24.5%)	3/19 (15.8%)	10/34 (29.4%)
Neuropsiquiátricas	36/63 (57.1%)	31/53 (58.5%)	8/19 (42.1%)	23/34 (67.6%)

Abreviaturas: MC, Mastocitose Cutânea; MS, Mastocitose Sistêmica; MSI, Mastocitose Sistêmica Indolente; MSL, Mastocitose Sistêmica Latente; MSA, Mastocitose sistêmica agressiva; MSI-NHA, mastocitose associada a outra neoplasia hematológica; LM, Leucemia de mastócitos; MS/MC, mastocitose cutânea ou sistêmica (sem diagnostico diferencial, recusa de biópsia de medula óssea).

Manifestações - Cutâneas (erupção maculopapular; mastocitoma); Gastrointestinais (dispepsia, pirose, dor epigástrica, enfartamento pós-prandial, dores abdominais, diarreia, etc.); Cardiovasculares (*flushing*, taquicardia, colapso cardiovascular, etc.); Respiratórias (dispneia, broncospasmo, etc.); Otorrinolaringológicas (zumbidos, tonturas, vertigens, etc.); Génito-urinárias (dor pélvica, urgência urinária, etc.); Alérgicas (alergias a medicamentos, alimentos, picada de insetos, etc.); Neuropsiquiátricas (distúrbios do humor, alterações cognitivas, etc.).

Resultados expressos na forma de frequências absolutas e relativas (%) ou de mediana (mínimo e máximo).

Valores de  $p > 0,05$  na comparação de todos os parâmetros entre os grupos com cefaleias e sem cefaleias e entre os grupos respondedores e total dos doentes.

**Tabela II. Prevalência do sintoma cefaleia nos doentes com mastocitose e relação temporal entre cefaleias e mastocitose**

	<b>Frequências</b>
<b>Cefaleia</b>	
Não	19/53 (35.8%)
Sim	34/53 (64.2%)
<b>Cefaleia prévia ao diagnóstico de mastocitose*</b>	
Sim	28/33 (84.8%)
Não	3/33 (9.1%)
Não sabe	2/33 (6.1%)
<b>Agravamento posterior ao diagnóstico de mastocitose*</b>	
Sim	10/33 (30.3%)
Não	22/33 (66.7%)
Não sabe	1/33 (3.0%)
<b>Cefaleia em pelo menos 50% das exacerbações da mastocitose*</b>	
Sim	7/33 (21.2%)
Não	26/33 (78.8%)

Resultados expressos na forma de frequências absolutas e relativas (%)

\* Um dos 34 doentes com cefaleias não respondeu a estas 3 questões.

**Tabela III. Caracterização das cefaleias nos doentes com mastocitose que afirmaram ter cefaleias e que responderam ao questionário**

<b>Idade início cefaleias (anos)</b>	16 (4-50)
<b>Último episódio cefaleias há quanto tempo (dias)</b>	7 (0-1460)
<b>Caráter da dor</b>	
Periódicas	16/24 (66.7%)
Esporádicas	6/24 (25.0%)
Constantes	2/24 (8.3%)
<b>Número de crises por mês</b>	2 (0-30)
<b>Crises do mesmo tipo</b>	
Sim	17/24 (70.8%)
Não	7/24 (29.2%)
<b>Tipo de dor 1</b>	
Moedeira	13/24 (54.2%)
Pulsátil	10/24 (41.7%)
Picada	1/24 (4.2%)
<b>Tipo de dor 2</b>	
Picada	1/7 (14.3%)
Moedeira	5/7 (71.4%)
Choque elétrico	1/7 (14.3%)
<b>Mais de 5 episódios iguais</b>	
Sim	24/24 (100.0%)
<b>Várias crises no mesmo dia</b>	
Não	16/24 (66.7%)
Sim	8/24 (33.3%)
<b>Localização da dor</b>	
Frontal/Temporal	1/24 (4.2%)
Frontal	7/24 (29.2%)
Occipital	1/24 (4.2%)
Temporal	3/24 (12.5%)
Órbita+temporal+vértex	1/24 (4.2%)
Frontal+temporal	3/24 (12.5%)
Frontal+nuca	2/24 (8.3%)
Parietal	1/24 (4.2%)
Toda a cabeça	1/24 (4.2%)
Frontal+órbita	2/24 (8.3%)
Temporal+vertex	1/24 (4.2%)
Órbita+vertex	1/24 (4.2%)
<b>Lado</b>	
Unilateral	4/24 (16.7%)
Bilateral	15/24 (62.5%)
Esquerdo	2/24 (8.3%)
Direito	3 (12.5%)
<b>Alternância de lado</b>	
Sim	4/9 (44.4%)
Não	5/9 (55.6%)

**Tabela III. Caracterização das cefaleias nos doentes com mastocitose que afirmaram ter cefaleias e que responderam ao questionário**

<b>Intensidade</b>	
Moderada	10/24 (41.7%)
Leve	9/24 (37.5%)
Variável	3/24 (12.5%)
Grave	2/24 (8.3%)
<b>Duração da crise sem tratamento, horas</b>	48 (1-150)
<b>Duração da crise com tratamento, horas</b>	1 (0-120)
<b>Agitado / sossegado</b>	
Sossegado	15/24 (62.5%)
Agitado	8/24 (33.3%)
Não altera	1/24 (4.2%)
<b>Sintomas premonitórios</b>	
Não	15/24 (62.5%)
Sim	9/24 (37.5%)
<b>Sintomas prévios</b>	
<b>Mal-estar</b>	
Não	20/24 (83.3%)
Sim	4/24 (16.7%)
<b>Irritabilidade</b>	
Não	17/24 (70.8%)
Sim	7/24 (29.2%)
<b>Sede/apetite exagerado</b>	
Não	22/24 (91.7%)
Sim	2/24 (8.3%)
<b>Bocejo ou sonolência</b>	
Não	16/24 (66.7%)
Sim	8/24 (33.3%)
<b>Visão enevoada</b>	
Não	16/24 (66.7%)
Sim	8/24 (33.3%)
<b>Cintilações, linhas em paliçada, manchas escuras</b>	
Não	20/24 (83.3%)
Sim	4/24 (16.7%)
<b>Formigueiros</b>	
Não	20/24 (83.3%)
Sim	4/24 (16.7%)
<b>Fraqueza dos membros</b>	
Não	20/24 (83.3%)
Sim	4/24 (16.7%)
<b>Dificuldade em nomear objetos</b>	
Não	20/24 (83.3%)
Sim	4/24 (16.7%)
<b>Zumbidos</b>	
Não	19/24 (79.2%)

**Tabela III. Caracterização das cefaleias nos doentes com mastocitose que afirmaram ter cefaleias e que responderam ao questionário**

Sim	5/24 (20.8%)
<b>Visão dupla</b>	
Não	23/24 (95.8%)
Sim	1/24 (4.2%)
<b>Outro</b>	
Não	22/24 (91.7%)
Entorpecimento da região futuramente dolorosa	1/24 (4.2%)
Náuseas + vômitos sudorese + calor	1/24 (4.2%)
<b>Sintomas acompanhantes</b>	
<b>Náuseas</b>	
Não	13/24 (54.2%)
Sim	11/24 (45.8%)
<b>Vômitos</b>	
Não	19/24 (79.2%)
Sim	5/24 (20.8%)
<b>Fotofobia</b>	
Não	11/24 (45.8%)
Sim	13/24 (54.2%)
<b>Fonofobia</b>	
Não	12/24 (50.0%)
Sim	12/24 (50.0%)
<b>Osmofobia</b>	
Não	20/24 (83.3%)
Sim	4/24 (16.7%)
<b>Outro</b>	
Não	22/24 (91.7%)
Fraqueza geneneralizada	1/24 (4.2%)
Anorexia	1/24 (4.2%)
<b>Fatores desencadeantes</b>	
<b>Posição da cabeça</b>	
Não	24/24 (100.0%)
<b>Atividade física</b>	
Não	21/24 (87.5%)
Sim	3/24 (12.5%)
<b>Variação climática</b>	
Não	19/24 (79.2%)
Sim	5/24 (20.8%)
<b>Variação do sono</b>	
Não	19/24 (79.2%)
Sim	5/24 (20.8%)
<b>Menstruação</b>	
Não	19/24 (79.2%)
Sim	5/24 (20.8%)
<b>Fome</b>	

**Tabela III. Caracterização das cefaleias nos doentes com mastocitose que afirmaram ter cefaleias e que responderam ao questionário**

	Não	21/24 (87.5%)
	Sim	3/24 (12.5%)
<b>Stress</b>		
	Não	14/24 (58.3%)
	Sim	10/24 (41.7%)
<b>Alimentos</b>		
	Não	22/24 (91.7%)
	Gordura, lactose	1/24 (4.2%)
	Picante	1/24 (4.2%)
<b>Bebidas alcoólicas</b>		
	Não	21/24 (87.5%)
	Sim	3/24 (12.5%)
<b>Outros</b>		
	Não	17/24 (70.8%)
	Cansaço	2/24 (8.3%)
	Dormir sem almofada	1/24 (4.2%)
	Sol	1/24 (4.2%)
	Tabaco + falta de sono	1/24 (4.2%)
	Ruído	1/24 (4.2%)
	Ansiedade	1/24 (4.2%)
<b>Fatores agravantes</b>		
<b>Exercício</b>		
	Não	15/24 (62.5%)
	Sim	9/24 (37.5%)
<b>Calor</b>		
	Não	17/24 (70.8%)
	Sim	7/24 (29.2%)
<b>Ruído</b>		
	Não	14/24 (58.3%)
	Sim	10/24 (41.7%)
<b>Luz</b>		
	Não	16/24 (66.7%)
	Sim	8/24 (33.3%)
<b>Outros</b>		
	Não	20/24 (83.3%)
	Posições corporais	1/24 (4.2%)
	Stress	1/24 (4.2%)
	Sol	1/24 (4.2%)
	Tabaco	1/24 (4.2%)
<b>Predomínio temporal</b>		
<b>Ausente</b>		
	Não	14/24 (58.3%)
	Sim	10/24 (41.7%)
<b>Fim de semana</b>		

**Tabela III. Caracterização das cefaleias nos doentes com mastocitose que afirmaram ter cefaleias e que responderam ao questionário**

Não	21/24 (87.5%)
Sim	3/24 (12.5%)
<b>Menstruação</b>	
Não	21/24 (87.5%)
Sim	3/24 (12.5%)
<b>Primavera/Outono</b>	
Não	19/2 (79.2%)
Sim	5/24 (20.8%)
<b>Tempo húmido</b>	
Não	22/24 (91.7%)
Sim	2/24 (8.3%)
<b>Outro</b>	
Não	17/24 (70.8%)
Mudança de estação do ano	1/24 (4.2%)
Semana	1/24 (4.2%)
Ao acordar e antes de se deitar	1/24 (4.2%)
Verão	2/24 (8.3%)
Tempo quente	1/24 (4.2%)
Fim do dia	1/24 (4.2%)
<b>Procura de médico</b>	
Não	15/24 (62.5%)
Sim	9/24 (37.5%)
<b>Há quanto tempo, anos</b>	
	12 (4-28)
<b>Especialidade</b>	
Medicina Geral e Familiar	7/9 (77.8%)
Neurologista + SU	1/9 (11.1%)
Medicina Interna e Oncologia Médica	1/9 (11.1%)
<b>Exames</b>	
Não	20/24 (83.3%)
RMN + CT+ ECG	1/24 (4.2%)
CT	2/24 (8.3%)
RM+CT	1/24 (4.2%)
<b>Recurso a fármacos</b>	
Sim	20/24 (83.3%)
Não	4/24 (16.7%)
<b>Motivação para fármacos</b>	
Iniciativa própria	14/20 (70.0%)
Iniciativa própria + prescrição	2/20 (10.0%)
Prescrição médica	2/20 (10.0%)
Recomendado por amigo + prescrição médica Iniciativa própria	1/20 (5.0%)
<b>Tratamento</b>	
Paracetamol + nimesulida	1/20 (5.0%)
AAC+ paracetamol+ ibuprofeno	1/20 (5.0%)
Paracetamol	10/20 (50.0%)

**Tabela III. Caracterização das cefaleias nos doentes com mastocitose que afirmaram ter cefaleias e que responderam ao questionário**

Ibuprofeno	3/20 (15.0%)
Migretil+paracetamol+ibuprofeno+avamigron	1/20 (5.0%)
Paracetamol + Diclofenac	1/20 (5.0%)
Paracetamol + Ibuprofeno	2/20 (10.0%)
Paracetamol + (paracetamol+codeína)	1/20 (5.0%)
<b>Profilaxia</b>	
Não	17/20 (85.0%)
AAC, paracetamol, ibuprofeno	1/20 (5.0%)
Paracetamol	1/20 (5.0%)
Propranolol + desconhecido	1/20 (5.0%)
<b>Terapêuticas alternativas</b>	
Não	20/24 (83.3%)
Reiki (massagem corporal)	1/24 (4.2%)
Água quente	1/24 (4.2%)
Homeopatia	1/24 (4.2%)
Pressão lateral na cabeça	1/24 (4.2%)
<b>Absentismo</b>	
Não	19/24 (79.2%)
Sim	5/24 (20.8%)
<b>Número de dias</b>	3 (1-4)
<b>Trauma da cabeça / pescoço</b>	
Não	18/24 (75.0%)
Sim	6/24 (25.0%)
<b>Trauma com perda conhecimento</b>	
Não	6/6 (100.0%)
<b>Há quantos anos</b>	30 (4-50)
<b>Etiologia do trauma</b>	
Acidente viação	1/6 (16.7%)
Queda	3/6 (50.0%)
Queda de ferro de engomar na cabeça	1/6 (16.7%)
Atropelamento	1/6 (16.7%)
<b>Alergias</b>	
Não	19/24 (79.2%)
Sim	5/24 (20.8%)
<b>Hipertensão arterial</b>	
Não	20/24 (83.3%)
Sim	4/24 (16.7%)
<b>Artrite reumatoide</b>	
Não	24/24 (100.0%)
<b>Depressão</b>	
Não	17/24 (70.8%)
Sim	7/24 (29.2%)
<b>Outra patologia</b>	
Não	19/24 (79.2%)

**Tabela III. Caracterização das cefaleias nos doentes com mastocitose que afirmaram ter cefaleias e que responderam ao questionário**

Asma	1/24 (4.2%)
Intolerância à lactose	1/24 (4.2%)
Sinusite	1/24 (4.2%)
Sarcoidose	1/24 (4.2%)
Rinite	1/24 (4.2%)
<b>Parentes afetados</b>	
Não	14/24 (58.3%)
Pai	2/24 (8.3%)
Filha	1/24 (4.2%)
Mãe	6/24 (25.0%)
Filhos	1/24 (4.2%)

Abreviaturas: AAS, ácido acetil-salicílico; CT, tomografia computadorizada; ECG, eletroencefalograma; RMN, ressonância magnética nuclear.

**Tabela IV. Índice de incapacidade relacionado com a dor nos doentes com mastocitose que afirmaram ter cefaleias e que responderam ao questionário**

	<b>Pontuação</b>
<b>Responsabilidades domésticas</b>	3 (0-10)
<b>Tempo de lazer</b>	4 (0-10)
<b>Atividades Sociais</b>	4 (0-10)
<b>Ocupação</b>	3.5 (0-10)
<b>Comportamento Sexual</b>	3.5 (0-10)
<b>Cuidados Pessoais</b>	0 (0-7)
<b>Atividades vitais</b>	3 (0-10)
<b>TOTAL</b>	<b>23 (0-62)</b>

Resultados apresentados na forma de mediana (mínimo – máximo)

**Tabela V.** Caracterização dos doentes com mastocitose que afirmaram ter cefaleias e cujas respostas ao questionário sugeriram o diagnóstico de cefaleia primária\*

	<b>Enxaqueca (n=15)</b>	<b>Cefaleia tipo tensão (n=5)</b>	<b>P</b>
<b>Idade, anos</b>	42 (22-73)	51 (21-75)	>0.05
<b>Género feminino</b>	13/15 (87%)	4/5 (80%)	>0.05
<b>Classificação da mastocitose</b>			>0.05
MC	3/15 (20%)	0/5 (0%)	
MSI	9/15 (60%)	4/5(80%)	
MSL	1/15 (7%)	0/5 (0%)	
MC/MS	2/15 (13%)	1/5 (20%)	
<b>Triptase sérica</b>			
Valor basal, ng/ml	12.7 (2.5-173)	12.9 (11.6-15.8)	>0.05
≥20 ng/ml	4/15 (37%)	0/5 (0%)	>0.05
<b>Manifestações clínicas</b>			
Cutâneas	15/15 (100%)	5/5 (100%)	>0.05
Gastrointestinais	9/15 (60%)	2/5 (40%)	>0.05
Cardiovasculares	4/15 (27%)	0/5 (0%)	>0.05
Osteoarticulares	8/15 (53%)	1/5 (20%)	>0.05
Respiratórias	1/15 (7%)	0/5 (0%)	>0.05
Otorrinolaringológicas	1/15 (7%)	0/5 (0%)	>0.05
Génito-urinárias	5/15 (33%)	1/5 (20%)	>0.05
Alérgicas	5/15 (33%)	1/5 (20%)	>0.05
Neuropsiquiátricas	11/15 (73%)	2/5 (40%)	>0.05
<b>Relação temporal com mastocitose</b>			
Cefaleia prévia ao diagnóstico	14/15 (93%)	4/5 (80%)	>0.05
Agravamento após o diagnóstico	6/15 (40%)	1/4 (25%)	>0.05
Cefaleia >50% das exacerbações	7/15 (47%)	0/5 (0%)	>0.05 (0.058)
<b>Caraterização das cefaleias</b>			
<b>Antecedentes</b>			
Idade de início	16 (4-40)	26 (15-50)	>0.05
Frequência / mês	2 (0.3-8.7)	1 (0.3-30.4)	>0.05
Procura de médico	7/15 (47%)	1/5 (20%)	>0.05
Realização de exames	2/15 (13%)	1/5 (20%)	>0.05
Absentismo	4/15 (27%)	0/5 (0%)	>0.05
Trauma da cabeça ou do pescoço	4/15 (27%)	1/5 (20%)	>0.05
Parente de 1º grau afetado	6/15 (40%)	3/5 (60%)	>0.05
<b>Sintomas prévios</b>			
Mal estar	4/15 (27%)	0/5 (0%)	>0.05
Irritabilidade	7/15 (47%)	0/5 (0%)	>0.05 (0.058)
Sede / apetite exagerado	2/15 (13%)	0/5 (0%)	>0.05
Bocejo / sonolência	8/15 (53%)	0/5 (0%)	0.035
Visão enevoada	7/15 (47%)	0/5 (0%)	>0.05
Cintilações, linhas paliçada, mancha	4/15 (27%)	0/5 (0%)	>0.05
Formigueiros	4/15 (27%)	0/5 (0%)	>0.05
Fraqueza muscular	4/15 (27%)	0/5 (0%)	>0.05

Dificuldade em nomear objetos	4/15 (27%)	0/5 (0%)	>0.05
Zumbidos	5/15 (33%)	0/5 (0%)	>0.05
Visão dupla	1/15 (7%)	0/5 (0%)	>0.05
<b>Sintomas acompanhantes</b>			
Náuseas	9/15 (60%)	0/5 (0%)	0.019
Vômitos	5/15 (33%)	0/5 (0%)	>0.05
Fotofobia	12/15 (80%)	0/5 (0%)	P<0.001
Fonofobia	11/15 (73%)	0/5 (0%)	P<0.001
Osmofobia	4/15 (27%)	0/5 (0%)	p>0.05
<b>Fatores desencadeantes</b>			
Posição cabeça	0/15 (0%)	0/5 (0%)	>0.05
Atividade física	2/15 (13%)	0/5 (0%)	>0.05
Variação climática	5/15 (33%)	0/5 (0%)	0.136
Variação do sono	4/15 (27%)	0/5 (0%)	>0.05
Menstruação	4/15 (27%)	1/5 (20%)	>0.05
Fome	2/15 (13%)	0/5 (0%)	>0.05
Stress	10/15 (67%)	0/5 (0%)	<0.001
Alimentos	2/15 (13%)	0/5 (0%)	>0.05
Bebidas alcoólicas	3/15 (20%)	0/5 (0%)	>0.05
<b>Fatores agravantes</b>			
Exercício	8/15 (53%)	0/5 (0%)	0.035
Calor	7/15 (47%)	0/5 (0%)	0.058
Ruído	8/15 (53%)	1/5 (20%)	>0.05
Luz	8/15 (53%)	0/5 (0%)	0.035

<b>Índice de Incapacidade Relacionada com a Dor</b>	28 (0-62)	12 (0-58)	>0.05**
---	-----------	-----------	---------

Abreviaturas: MC, Mastocitose Cutânea; MS, Mastocitose Sistêmica; MSI, Mastocitose Sistêmica Indolente; MSL, Mastocitose Sistêmica Latente; MC, mastocitose cutânea; MS/MC, mastocitose cutânea ou sistêmica (sem diagnóstico diferencial, recusa de biópsia de medula óssea); MSI mastocitose sistêmica indolente; MSL. mastocitose sistêmica latente; MSI-NHA, mastocitose associada a outra neoplasia hematológica;

Manifestações - Cutâneas (erupção maculopapular; mastocitoma); gastrointestinais (dispepsia, pirose, dor epigástrica, enfartamento pós-prandial, dores abdominais, diarreia, etc.); cardiovasculares (*flushing*, taquicardia, colapso cardiovascular, etc.); respiratórias (dispneia, broncospasmo, etc.); otorrinolaringológicas (zumbidos, tonturas, vertigens, etc.); gínito-urinárias (dor pélvica, urgência urinária, etc.); alérgicas (alergias a medicamentos, alimentos, picada de insetos, etc.); neuropsiquiátricas (distúrbios do humor, alterações cognitivas, etc.).

Resultados expressos na forma de frequências absolutas e relativas (%) ou de mediana (mínimo e máximo).

\* Nos restantes 4 casos as cefaleias não foram classificáveis com base nas respostas ao questionário

\*\* Também não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas para as pontuações obtidas em cada um dos domínios avaliados por este questionário.

**Tabela VI. Comparação entre este estudo e o estudo de Smith e colaboradores, no que respeita à prevalência de cefaleias primárias nos doentes com mastocitose.**

	<b>Smith J. e col., 2011</b> (referência 8)	<b>Sousa S. e col.</b> (este estudo)
<b>Nº de doentes que responderam</b>	64/148 (43.2%)	53/63 (84.1%)
<b>Género feminino</b>	37/64 (57.8%)	36/53 (67.9%)
<b>Idade, anos</b>	56 ± 14	49 ± 16
<b>Tipo de mastocitose</b>		
MC	0/64 (0.0%)	6/53 (11.3%)
MS	64/64 (100.0%)	41/53 (77.4%)
MSI	60/64 (93.8%)	35/53 (66.0%)
MSL	0/64 (0.0%)	2/53 (3.8%)
MSA	1/64 (1.5%)	1/53 (1.9%)
MS-NHA	3/64 (4.7%)	3/53 (5.7%)
MC/MS	0/64 (0.0%)	6/53 (11.3%)
<b>Com cefaleias</b>	36/64 (56.3%)	34/53 (64.2%)
<b>Enxaqueca</b>	24/64 (37.5%)	15/24 (62.5%)*
<b>    Com aura</b>	16/64 (25.0%)	8/24 (33.3%)*&
<b>    Sem aura</b>	8/64 (12.5%)	7/24 (29.2%)*†
<b>Cefaleia tipo tensão</b>	11/64 (17.2%)	5/24 (20.8%)*

Abreviaturas: MC, Mastocitose Cutânea; MS, Mastocitose Sistémica; MSI, Mastocitose Sistémica Indolente; MSL, Mastocitose Sistémica Latente; MSA, Mastocitose sistémica agressiva; MSI-NHA, mastocitose associada a outra neoplasia hematológica; MS/MC, mastocitose cutânea ou sistémica (sem diagnóstico diferencial, recusa de biópsia de medula óssea).

Resultados expressos na forma de frequências absolutas e relativas (%) ou de média ± desvio padrão (ao invés de mediana, mínimo e máximo, para comparação entre os dois estudos).

\* Dos 34 doentes com mastocitose que responderam que tinham cefaleias apenas 24 responderam ao questionário.

& Inclui casos de enxaqueca com aura provável

†Inclui casos de enxaqueca sem aura provável