

TRABALHO DE PROJECTO MESTRADO

INTEGRADO EM MEDICINA

EPIDEMIOLOGIA GENÉTICA DA CEFALEIA EM SALVAS

Autor: Simão Pedro Campos Cruz **Orientador:** Prof.
Doutor JM Pereira Monteiro **Co-orientador:** Dr. José
Barros **Supervisora:** Prof. Doutora Margarida Lima

Ano lectivo 2009/2010

ÍNDICE

RESUMO	3
I. PROPOSTA DE PROJECTO DE INVESTIGAÇÃO	5
TÍTULO	7
INSTITUIÇÕES, DEPARTAMENTOS E SERVIÇOS	7
UNIDADES DE INVESTIGAÇÃO	7
EQUIPA DE INVESTIGAÇÃO	7
DESENHO DO ESTUDO	8
CALENDARIZAÇÃO	8
A. PLANO CIENTÍFICO	9
1) INTRODUÇÃO E ESTADO DA ARTE	9
a) Manifestações clínicas da CH	10
b) Fisiopatologia	13
c) Epidemiologia	14
d) Factores genéticos	15
2) PROBLEMAS	17
3) HIPÓTESES DE TRABALHO	17
4) OBJECTIVOS	17
5) IMPLICAÇÕES	17
6) ENQUADRAMENTO, MOTIVAÇÕES E CONDIÇÕES DE EXECUÇÃO	18
7) DESENHO DO ESTUDO E METODOLOGIA	19
7.1. TIPO DE ESTUDO	19
7.2. PARTICIPANTES E ELEGIBILIDADE	19
7.2.1. SELECÇÃO DOS PARTICIPANTES	19
7.3. PROCEDIMENTO	20
7.4. INSTRUMENTOS DE RECOLHA DE DADOS	21
7.5. TAREFAS	21
7.6. RECOLHA DE DADOS	22
7.7. TRATAMENTO DE DADOS E ANÁLISE ESTATÍSTICA	22
8) RESULTADOS ESPERADOS	23
9) INDICADORES DE PRODUÇÃO CIENTÍFICA	23
B. QUESTÕES ÉTICAS	24
C. PLANO FINANCEIRO	25
II. RELATÓRIO DE EXECUÇÃO DO PROJECTO DE INVESTIGAÇÃO	27
MATERIAL E MÉTODOS	29
RESULTADOS	30
DISCUSSÃO DOS RESULTADOS	32
ANEXOS	37
ANEXO 1: CRITÉRIOS DE CLASSIFICAÇÃO DAS CTA	39
ANEXO 2: QUESTIONÁRIO PARA OS PROBANDOS	41
ANEXO 3: QUESTIONÁRIO PARA OS FAMILIARES	43
ANEXO 4: INFORMAÇÃO AO DOENTE PARTICIPANTE NO ESTUDO	45
ABREVIATURAS/ACRÓNIMOS	46
BIBLIOGRAFIA	47

RESUMO

INTRODUÇÃO: A cefaleia em Salvas (CH) é uma cefaleia primária que se caracteriza clinicamente pela ocorrência de crises com duração de 15 a 180 minutos de dor orbitária, supraorbitária ou temporal, unilateral não alternante, de intensidade severa ou muito severa, acompanhada de manifestações disautonómicas ipsilaterais. Pode ser episódica (períodos de remissão >1 mês) ou crónica (períodos de remissão <1 mês). Diversas publicações sugerem uma forte agregação familiar, não havendo contudo estudos dedicados a esta questão realizados em Portugal.

OBJECTIVOS: Caracterizar probandos e familiares em 1º grau relativamente a parâmetros demográficos e clínicos; encontrar casos de CH *sine* cefaleia entre os familiares; avaliar a agregação familiar da CH.

MATERIAL E MÉTODOS: A amostra inicial foi composta por 77 doentes seguidos na Consulta de Cefaleias do Hospital de Santo António nos últimos 15 anos. Os probandos foram entrevistados por telefone utilizando um questionário concordante com os critérios ICHD-II. Posteriormente foram entrevistados os familiares em 1º grau. Para avaliação da agregação familiar estimou-se o Risco Relativo (RR).

RESULTADOS: Dos 77 indivíduos iniciais apenas foi possível contactar 36. Destes, 22 foram classificados como CH e 2 como provável CH. Dos 142 familiares em 1º grau dos 24

probandos com CH ou provável CH, 3 foram classificados como CH episódica e 2 como provável CH, sendo um destes um caso de CH sine cefaleia. Considerando os 5 casos e comparando com uma prevalência de 1/1000 obtida num estudo populacional português (que incluiu casos completos e incompletos) o RR estimado foi 35,21. Considerando apenas os 3 casos completos no conjunto dos 130 familiares dos probandos com CH completa e para uma prevalência de 0,5/1000 (que inclui apenas casos completos) o RR estimado para os familiares em 1º grau foi 46 vezes superior ao da população.

CONCLUSÕES: Apesar da reduzida dimensão da amostra concluiu-se que a CH tem uma forte agregação familiar. Estes resultados reforçam a hipótese de que a CH tenha uma importante componente genética.

I. PROPOSTA DE PROJECTO DE INVESTIGAÇÃO

TÍTULO

Epidemiologia genética da cefaleia em salvas

INSTITUIÇÕES, DEPARTAMENTOS E SERVIÇOS

- Centro Hospitalar do Porto (CHP), Hospital de Santo António (HSA) (HSA/CHP)

⇒ **Departamento de Doenças do Sistema Nervoso e
Orgãos dos Sentidos, Serviço de Neurologia**

- Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar da Universidade do Porto (ICBAS/UP)

UNIDADES DE INVESTIGAÇÃO

**Unidade Multidisciplinar de Investigação
Biomédica da Universidade do Porto
(UMIB/ICBAS/UP)**

EQUIPA DE INVESTIGAÇÃO

CONSTITUIÇÃO

Aluno

- Simão Cruz: Aluno do Mestrado Integrado em Medicina, ICBAS/UP e HSA/CHP.

Orientadores

- Prof. Doutor José Maria Pereira Monteiro: Médico Especialista de Neurologia, Serviço de Neurologia do HSA/CHP; Professor Convidado do ICBAS/UP.
- Prof. Dr. José Fernando Barros: Médico Especialista de Neurologia, Serviço de Neurologia do HSA/CHP; Professor Convidado do ICBAS/UP.

Supervisores

- Prof. Doutora Margarida Lima: Médica Especialista em Imunohemoterapia e Investigadora do Serviço de Hematologia Clínica do HSA/CHP; Professora Convidada do ICBAS/UP, responsável pela Disciplina de Iniciação à Investigação Clínica.

Outros investigadores

- Dra. Carolina Lemos: Licenciada em Biologia, aluna de doutoramento.

FUNÇÕES E RESPONSABILIDADES

⇒ **Embora parte dos dados utilizados pertençam ao
Serviço de Neurologia do Hospital Santo António e
estejam sob a responsabilidade do Orientador, a**

execução do projecto, incluindo a recolha de dados e a sua análise, ficará ao encargo do Aluno.

⇒ Aos Orientadores caberá a função de orientação da execução do projecto e a de supervisão científica.

As funções em cada tarefa são descritas mais adiante.

TEMPO AFECTO AO PROJECTO

- Aluno: 30% durante cerca de 6 meses
- Orientador e Co-orientador: 10% durante 6 meses
- Outros investigadores: 5% durante 6 meses
- Total: 1 Pessoa a 30% durante 6 meses + 2 pessoas a 10% durante 6 meses + 1 pessoa a 5%

durante 6 meses = 3,3 pessoas*mês

DESENHO DO ESTUDO

Estudo nacional, institucional, observacional, transversal, analítico, clínico, epidemiológico, feito em seres humanos.

CALENDARIZAÇÃO

Duração: 10 meses

Datas de início e conclusão: Agosto /Setembro de 2009 a Maio de 2010

Cronograma de execução

Janeiro a Abril de 2009	✓ Elaboração da proposta ✓ Elaboração dos questionários
Maio 2009	✓ Entrega da proposta – Submissão à aprovação institucional
Junho 2009	✓ Apresentação da proposta nas Jornadas de Iniciação à Investigação Clínica
Julho a Setembro de 2009	✓ Envio de carta com informação para consentimento presumido ✓ Preparação para a implementação do projecto ✓ Identificação dos potenciais participantes ✓ Apresentação da proposta em reunião do Serviço de Neurologia ✓ Ensaio-piloto
Outubro 2009 a Fevereiro 2010	✓ Realização de entrevistas com aplicação do questionário
Março a Abril de 2010	✓ Recolha, análise e tratamento estatístico dos dados
Abril a Maio de 2010	✓ Interpretação dos resultados finais
Junho 2010	✓ Apresentação dos resultados nas Jornadas de Iniciação à Investigação Clínica

A. PLANO CIENTÍFICO

1) INTRODUÇÃO E ESTADO DA ARTE

A cefaleia em salvas (*cluster headache* – CH) é uma cefaleia primária, tal como a enxaqueca ou a cefaleia de tensão, sendo mais rara do que estas (Ekbom et al, 1978; Kudrow, 1980; D’Alessandro et al, 1986) e com claro predomínio no sexo masculino numa razão próxima de 3:1 que se estima diminuir com a idade (Manzoni, 1997; Bahra et al, 2002; Ekbom et al, 2002, Sjaastad et al, 2003), sendo a apresentação clínica idêntica em ambos os sexos (Bahra et al, 2002). O início da doença ocorre habitualmente por volta da terceira década de vida embora estejam publicados os relatos de vários casos cujo início se situa em idades extremas: 3 anos (Garrido et al, 2001), 7 anos (Lampl, 2002) ou 83 anos (Evers et al, 2002).

A CH é a forma mais comum entre o grupo das cefaleias trigémino-autonómicas (CTAs) que inclui a hemicrania paroxística (HP) e a SUNCT (*short unilateral neuralgiform headache with conjunctival injection and tearing*). Um dos factores de distinção entre as CTAs é o predomínio da afecção por género, marcado para o sexo masculino na CH (Bahra et al, 2002; Sjaastad et al, 2003), com ligeiro predomínio masculino na SUNCT (Goadsby et al, 1997; Cohen et al, 2006) e mais frequente no sexo feminino no caso da HP (Boes, 2005). Outras características distintas são a duração e a frequência dos

ataques (tabela I).

As três formas de CTAs parecem partilhar aspectos essenciais da respectiva fisiopatologia (Leone & Bussone, 2009). Esta hipótese é apoiada ainda pelo facto destas entidades terem áreas de sobreposição entre si no que se refere aos aspectos clínicos, nomeadamente os relativos à duração das crises e à resposta ao tratamento. Torelli et al (2001) apresentam 15% de casos de CH com duração inferior a 15 ou superior a 180 minutos. No que diz respeito à HP, Cittadini et al (2008) apresentam uma série onde mais de 50% dos casos têm duração superior a 30 minutos. Quanto à SUNCT, é frequente a ocorrência de ataques com duração que atinge 10 minutos (Cohen et al, 2006) havendo ainda relatos de casos que chegam aos 20 minutos (Matharu et al, 2003). O tratamento das 3 formas de CTA tem aspectos diferentes que poderiam sugerir fisiopatologias distintas, mas por outro lado exhibe algumas sobreposições. A resposta à indometacina é considerada diagnóstica de HP (Bahra et al, 2002; Fuad & Jones, 2002) mas também parece melhorar alguns casos de CH (Fuad & Jones, 2002; Buzzi & Formisano, 2003; Prakash et al, 2008; Leone & Bussone, 2009). O verapamil é a primeira linha na profilaxia da CH (Bussone et al, 1990; Leone et al, 2000), episódica e crónica, mas também existem relatos de utilização eficaz na SUNCT (Narbone et al, 2005) e na HP (Shabbir & McAbee, 1994; Zidverc-Trajkovic et al, 2005). Casos semelhantes de sobreposição foram relatados relativamente a

outros fármacos como o topiramato (Evers & Husstedt, 1996; Rossi et al, 2003; Camarda et al, 2008), usado com segunda linha na profilaxia da CH crónica, ou o sumatriptano (Pascual & Quijano, 1998), que constitui a primeira linha no tratamento das crises agudas

de CH (The Sumatriptan Cluster Headache Study Group, 1991). Também a estimulação hipotalâmica, já com eficácia previamente comprovada para a CH (Schoenen et al, 2002; Leone et al, 2001; Leone et al, 2004; Leone et al, 2006; Bartsch et al, 2008), parece poder melhorar qualquer uma das três formas de CTAs (Leone et al, 2005; Lyons et al, 2008).

Tabela I: Cefaleias trigémino-autonómicas (CTA)

	CH	HP	SUNCT
Sexo (razão M:F)	3:1	1:2	2:1
Duração das crises	15-180 min	2-30 min	5-240 seg
Frequência das crises	1 em cada 2 dias até 8/dia	5-40/dia	3-200/dia
Tratamento	Verapamil (profilaxia, 1ª linha) Topiramato (profilaxia, 2ª linha) Sumatriptano SC (crises) Oxigénio alto débito (crises)	Indometacina	Anticonvulsivantes

Legenda: CH – cefaleia em salvas; HP – hemicrânia paroxística; SUNCT – *short unilateral neuralgiform headache with conjunctival injection and tearing*.

a) Manifestações clínicas da CH

Uma das principais características da CH é a ocorrência das manifestações clínicas por episódios sucessivos ou crises, daí a designação “em salvas”. O padrão típico de recorrência das crises é muito importante para distinguir a CH das crises de enxaqueca. Ao contrário da última, na CH as crises surgem em alturas específicas do dia ou durante o sono – ritmo circadiano – ocorrendo 50% das crises durante a noite, tipicamente 1 a 2 horas após o início do sono (Ekbon, 1970) Parecem também existir picos de incidência durante os solestícios – ritmo circannual –, aparentemente relacionados com a variação da

luminosidade diurna (Kudrow, 1987). Tipicamente, as crises ocorrem com uma frequência que varia entre 1 vez em cada 2 dias e até 8 vezes por dia, e são de curta duração (15 a 180 minutos). Caracterizam-se pelo surgimento de cefaleias exclusivamente unilaterais muito intensas acompanhadas por sintomas disautonómicos ipsilaterais. Na forma episódica – a mais comum (80-90%)– existem pelo menos 2 períodos de crises, durando entre 7 e 365 dias, separados por períodos de remissão completa com duração superior a 1 mês. Nesta forma o doente pode manifestar um ou dois períodos por ano e é até possível que passe vários anos assintomático antes de novo período de *cluster* (Bahra et al, 2002). Na forma crónica, as crises ocorrem sem que haja períodos de remissão significativos, ou seja, durante mais de 1 ano sem períodos de remissão ou com períodos de remissão de duração inferior a 1 mês (Olesen et al, 2004). A forma crónica pode ser primária (originada *de novo*) ou secundária (evoluindo a partir da forma episódica).

A dor é descrita maioritariamente sobre o território inervado pelo ramo I do nervo trigémeo, é unilateral e quase sempre no mesmo lado, ocorrendo alternância do lado afectado em menos de 15% (Manzoni et al, 1983). Pode estar confinada à região orbital mas pode também ter localização periorbital e temporal, por vezes com irradiação para o maxilar, ouvido ou até para o território cérvico-occipital ou dentes. Quanto à intensidade, a dor da CH é considerada como uma das situações mais dolorosas que podem afectar o ser humano. Atinge a intensidade máxima em poucos minutos e no caso das formas crónicas ou episódicas graves pode verificar-se mesmo entre crises a persistência de um desconforto no lado afectado (Donnet et al, 2007). A cefaleia da CH é adjectivada como excruciante e insuportável. Para a descreverem, os doentes frequentemente recorrem a analogias, como por exemplo, a introdução de uma faca quente no olho, sendo o olho esmagado ou arrancado da órbita. Uma ideação suicida pode surgir durante as crises, o que justifica uma das alcunhas que são atribuídas à CH, a de “cefaleia suicida”. Os analgésicos comuns não têm qualquer utilidade no controlo da dor.

A actividade física parece aliviar parcialmente a dor e por isso, durante as crises, os doentes estão frequentemente agitados e irrequietos, deambulando, pressionando a zona afectada ou mesmo batendo com a cabeça na parede (Torelli et

al, 2003) – esta é outra característica que distingue a CH da enxaqueca. A elevada frequência deste achado levou à sua inclusão nos critérios de diagnóstico da doença. Muitos doentes têm necessidade de se isolar durante a crise e tendem a tornar-se agressivos.

Os sintomas e sinais disautonómicos ocorrem apenas durante a crise álgica e podem ser divididos em dois grupos consoante a sua fisiopatologia: sintomas/sinais de hiperactividade parassimpática – lacrimejo ipsilateral, olho vermelho, congestão nasal, rubor e hipersudorese no lado afectado da face; sintomas/sinais de hipoactividade simpática – ptose palpebral e miose ipsilaterais (síndrome de Claude-Bernard-Horner). Cerca de 3% dos doentes não apresentam sintomas disautonómicos **(Reik, 1987; Ekbon, 1990)** e há descrições da coexistência de doentes com e sem sintomas disautonómicos na mesma família **(Russell et al, 1995)**. Em casos muito raros, a dor e os sintomas disautonómicos estão completamente dissociados **(Martins et al, 2005)**.

A ocorrência de CH sem cefaleias foi relatada em pelo menos dois artigos **(Salvesen, 2000; Leone et al, 2002)**. **Salvesen (2000)** apresenta um caso de um homem com 22 anos que tinha apenas sintomas/sinais disautonómicos e ausência de dor na maioria dos ataques, mas 6 anos depois desenvolveu CH episódica “completa”. Por sua vez, **Leone et al. (2002)** descrevem o caso de uma mulher de 54 anos que experimentava, há 15 anos, crises de curta duração (7 a 8 por

dia durante 20 a 30 dias) apenas com manifestações disautonómicas sem cefaleia, enquanto o seu pai sofria de CH sem sintomas disautonómicos e o seu filho padecia de CH episódica “completa”. Após o fim de um dos períodos de crises “completas” (*cluster*), o filho continuou a ter crises com a duração de 15 a 20 minutos porém apenas com manifestações disautonómicas, sem cefaleias. Os autores sugeriram que a CH sem cefaleias

seja considerada um subtipo de CH. Sjöstrand et al. (2005), após observarem diversos casos que classificaram como “CH atípica” entre os familiares de doentes, também sugerem a hipótese do espectro da doença ser mais alargado do que era defendido até então. Segundo os critérios da Sociedade Internacional de Cefaleias (IHS) de 2004 os casos de CH que cumpram todos os critérios excepto um (ex.: cefaleias) devem ser classificados como “Provável CH”.

A história clínica muitas vezes revela uma incidência considerável de traumatismos crânio-encefálicos, mas é difícil provar a existência de uma relação causa-efeito (Turkewitz et al, 1992; Manzoni, 1999). Cerca de 85% dos doentes com cefaleias crónicas são também fumadores crónicos (Manzoni, 1999). No entanto, a cessação tabágica não tem qualquer efeito na doença. Outro factor que se pensa poder desencadear crises é a infecção vírica - Graham (1975) observou repetidas vezes a associação temporária entre a instalação das crises e uma infecção por herpes simplex; este autor sugere então a possibilidade da activação deste ou de outros vírus nos nervos cranianos ou no sistema nervoso central tornarem os doentes mais susceptíveis a estímulos nóxicos. O álcool é reconhecido como o único factor precipitante relacionado com a dieta. A nitroglicerina tem sido usada para desencadear a crise com fins diagnósticos, por isso os nitratos devem ser evitados nestes doentes. Odores intensos (sobretudo solventes e fumo

de cigarro) também parecem relacionar-se com as crises. Surpreendentemente todos os factores tidos como precipitantes (*triggers*) apenas têm efeito durante as crises. Nos períodos de remissão, aparentemente, os doentes podem fumar e beber álcool sem despoletarem crises (Leroux et al, 2008).

Uma hipótese sugerida por diversos autores e ainda não completamente esclarecida é a da possível ligação entre a CH e o sono. Dexter e Weitzman (1970) concluíram que as crises nos doentes com CH predominavam na fase REM (*rapid eye movement*). Pelo contrário, Pfaffenrath et al (1986) constataram que, na sua maioria dos casos, o início das crises de CH apenas raramente se relacionava com o sono REM, tendo sugerido que a relação entre as crises e a fase REM apenas seria válida para a CH episódica. Bono et al (1985) demonstraram que o triazolam (benzodiazepina que retarda os ciclos REM) reduzia em aproximadamente 60% a ocorrência de ataques nocturnos em 20 doentes que sofriam de CH episódica com elevada prevalência de paroxismos durante o sono. Os mesmos autores demonstraram que a privação de sono (um procedimento com influência nos ritmos biológicos) tem um efeito preventivo da ocorrência de crises a curto/médio prazo. De referir que os estudos analisando a possível relação da CH com o sono são ainda escassos mas a existência da mesma afigura-se extremamente provável. Parece certo porém que a haver uma relação entre a doença e o sono, há doentes nos

quais esta não se observa.

No percurso para o diagnóstico de CH é fundamental excluir outras causas como os tumores intracranianos benignos (meningiomas e neurinomas, por exemplo), malignos primários ou metastáticos.

Manifestações clínicas sugestivas de CH secundária são, por exemplo: dor persistente ou progressiva, exame neurológico anormal, início dos sintomas após os 50 anos (Carter, 2004; Favier et al, 2007).

b) Fisiopatologia

Ao contrário das cefaleias secundárias, nas quais a cefaleia é apenas o sintoma de uma patologia subjacente, as cefaleias primárias devem-se à activação espontânea de vias nociceptivas.

Relativamente à fisiopatologia da CH, uma hipótese aceite por muitos autores e que explica essencialmente as características regionais da dor e os sintomas disautonómicos, é a de que uma série de estímulos dolorosos com origem no sistema trigémino-vascular atravessam o território da primeira divisão (oftálmica) do nervo trigémeo, levando-lhe sinais dos vasos cranianos e da dura-máter (Goadsby, 2002). De seguida fazem sinapses no complexo trigémino-cervical, no núcleo caudado e nos cornos dorsais de C1 e C2, projectando-se depois no tálamo e activando áreas corticais, incluindo o córtex frontal, a ínsula e o córtex cingulado, resultando em dor. Há então a activação reflexa dos eferentes parassimpáticos que partem do núcleo salivar superior, via nervo facial, predominantemente através do gânglio ptérido-palatino (esfeno-palatino) que actua como

sistema de *feedback* positivo com conseqüente dilatação da vasculatura e agravamento da irritação das terminações trigeminais. Esta activação autonómica conduz ao lacrimejo, à ruborização da face e à congestão nasal, bem como a uma lesão de terceira ordem (compressão) das vias simpáticas pela considerável dilatação carotídea, levando ao síndrome de Horner parcial (ptose palpebral e miose). Uma das questões que permanecem obscuras é a da origem dos estímulos dolorosos que activarão toda a sequência descrita. A clássica observação de Ekbohm (1987), durante uma angiografia num doente com um paroxismo de CH, de um estreitamento da artéria carótida interna distal ao canal carotídeo, sugeriu um foco patológico na região do seio cavernoso. Todavia, actualmente, segundo Goadsby (2002), esse evento patofisiológico deve ser visto como conseqüência do reflexo trigémico-autonómico, sendo assim um marcador de activação cerebral, por oposição ao papel de causador atribuído por Ekbohm.

A ocorrência circadiana e circannual das crises de CH, juntamente com a possível relação com o sono, sugerem o envolvimento do hipotálamo – o relógio biológico – na patofisiologia da doença. A substância cinzenta hipotalâmica posterior, nomeadamente o núcleo supraquiasmático, tem sido implicada no mecanismo nosológico por dados clínicos e imagiológicos – concretamente PET scan, que demonstra a activação desta área durante paroxismos de CH (May et al,

1998). Leone & Bussone (2009) sugerem que o hipotálamo não tenha necessariamente um papel permissivo ou mesmo precipitante na CH mas que seja antes um epifenómeno despoletado pela dor. Outras áreas cerebrais estão também activadas durante as crises, nomeadamente: o córtex cingulado, o tálamo posterior contralateral, os gânglios da base ipsilaterais, a ínsula bilateralmente, e ambos os hemisférios cerebelares (May et al, 1998; Sprenger

et al, 2004). A melatonina é produzida pela glândula pineal e a sua taxa de secreção tem um marcado ritmo circadiano, regulado pelo núcleo supraquiasmático. Ligações entre a retina e o hipotálamo parecem explicar o fundamento do ritmo circadiano, tendo como base as variações da quantidade de luz que incidem na retina durante as 24 horas. O característico pico nocturno de melatonina está ausente ou muito diminuído nos doentes com CH durante as fases activas da doença. Além da melatonina, estão descritas também anomalias na secreção de prolactina, testosterona, hormona tireoestimulante (TSH) e cortisol (Waldenlind et al, 1987; Leone & Bussone, 1993). O sucesso da estimulação hipotalâmica profunda (Leone et al, 2001) constitui mais um argumento a favor do envolvimento hipotalâmico. Contudo, permanecem ainda por esclarecer inúmeras questões acerca da fisiopatologia desta doença.

c) Epidemiologia

Estudos epidemiológicos recentes levam a crer que a CH não será uma doença tão rara como outrora se pensava. Até à data foram publicados pelo menos nove trabalhos de referência mas que apresentam estimativas diversas entre si (tabela II).

Tabela II: Principais estudos epidemiológicos sobre CH.

PAÍS	DIMENSÃO DA AMOSTRA	AFFECTADOS	IDADES	SEXO	CUMPRIMENTO DE TODOS OS CRITÉRIOS E CONFIRMAÇÃO DO	PREVALÊNCIA (POR 100 000)
------	---------------------	------------	--------	------	--	---------------------------

					DIAGNÓSTICO	
Suécia (Ekbom et al, 1978)	9 803	9	18	Masculino	Sim	92
San Marino (D'Alessandro et al, 1986)	2 1792	14	Qualquer	Ambos	Sim	69
EUA (Swanson et al, 1994)	6 476	26	Qualquer	Ambos	Não	401
San Marino (Tonon et al, 2002)	26 628	15	Qualquer	Ambos	Sim	56
Noruega (Sjaastad & Bakketeig, 2003)	1 838	7	18-65	Ambos	Sim	381
Itália (Torelli et al, 2005)	10 071	21	> 14	Ambos	Sim	279
Suécia (Ekbom et al, 2006)	31 730	48	Qualquer	Ambos	Sim	151
Alemanha (Katsarava et al, 2007)	3336	4	18-65	Ambos	Sim	119
Alemanha (Evers et al, 2007)	2291	2	25-75	Ambos	Sim	150

A CH também já foi descrita em populações Africanas (Tekle-Haimanot et al, 1995), Afro-Americanas (Wheeler & Carrazana, 2001), Japonesa (Tomita et al, 2002) e Chinesa (Zhao et al, 1988). Não se sabe ao certo se a prevalência em populações de ascendência não europeia será diferente, mas a prevalência em Afro-Americanos parece ser idêntica (Russell, 2004).

Relativamente à prevalência da doença em Portugal a única estimativa feita até ao presente, por Pereira Monteiro (1995), baseou-se numa amostra de 2008 indivíduos de uma população urbana da cidade do Porto, não tendo sido utilizados quaisquer critérios de selecção relacionados nomeadamente com a idade ou o sexo. Os dados foram obtidos por entrevistas telefónicas, tendo sido observados 205 indivíduos, seleccionados aleatoriamente, para validação clínica do trabalho. Recorrendo aos critérios da IHS foi encontrado 1 caso de CH e 1 caso de provável CH pelo que, considerando ambos, a prevalência da doença foi estimada num valor próximo de 1/1000.

d) Factores genéticos

A ocorrência de CH foi descrita em cinco pares de gémeos monozigóticos concordantes (Sjaastad & Salvesen, 1986; Couturier et al, 1991; Roberge et al, 1992; Sjaastad et al, 1993; Eadle & Sutherland, 1996), indicando assim a importância de factores genéticos. Publicações desde 1947 até 1985 relataram a existência de 47 familiares em primeiro grau afectados em 1182 famílias (Russell, 1997). Este número sugere um elevado risco para membros da família de doentes, quando comparados com a população em geral, embora o diagnóstico possa não ser confirmado em algumas famílias.

Cinco estudos de epidemiologia genética, realizados em

França, na Dinamarca, nos Estados Unidos e em Itália, vieram fornecer uma informação mais completa acerca dos familiares. Nestes trabalhos, a agregação familiar da doença foi estimada recorrendo ao cálculo do risco relativo (quociente entre a probabilidade de um familiar ser afectado sendo o probando afectado e a probabilidade de um qualquer indivíduo da população ter a doença). Nestes quatro estudos apenas foram considerados afectados os indivíduos que cumprissem todos os critérios ICHD-II. O estudo americano (Kudrow & Kudrow, 1994) teve como base o relato dos probandos e não houve confirmação através de entrevistas directas com os familiares possivelmente afectados. Assim, o valor médio obtido para o RR para familiares em primeiro grau (aproximadamente 45) pode estar sobrestimado. No estudo dinamarquês (Russell et al, 1995), alguns probandos não referiram familiares afectados nos questionários enviados por correio, o que pode ter conduzido a uma subestimativa do risco. Todos os familiares descritos como afectados foram posteriormente entrevistados por médicos. Os autores obtiveram um valor médio de RR de 14.1 para familiares em primeiro grau e 2.3 para os em segundo grau. No estudo italiano (Leone et al, 2001) os familiares possivelmente afectados, previamente referenciados pelos probandos, foram entrevistados por médicos. Este trabalho determinou que para familiares em primeiro grau o risco de desenvolver a doença é 39 vezes superior ao da população. O RR obtido para os familiares em segundo grau foi

aproximadamente 8. No estudo francês (El Amrani et al, 2002), o facto de todos os familiares em primeiro grau terem sido directamente entrevistados por um médico confere-lhe um grau de exactidão provavelmente superior ao dos trabalhos supracitados. Apenas determinaram o risco relativo para

familiares em primeiro grau, tendo obtido um valor médio de 27. A forte agregação familiar observada em todos estes trabalhos é muito sugestiva da existência de factores genéticos na origem da doença. Teoricamente, apenas em condições extremas um ambiente partilhado seria capaz de produzir riscos relativos da magnitude dos observados nestes trabalhos³⁶.

Uma das principais questões que permanecem por resolver é a identificação de um ou mais genes implicados na doença. Esta tem-se revelado difícil porque a maioria das famílias tem poucos elementos afectados e a heterogeneidade genética afigura-se provável. A identificação de uma família grande com várias gerações afectadas seria a situação ideal para possibilitar um *scan* genómico completo. Todavia, mesmo que uma família com essas características seja identificada, a análise não se afigura linear devido à baixa penetrância do gene, que actualmente se pensa que tenha uma transmissão autossómica dominante, embora não se possa excluir uma transmissão recessiva ou multifactorial (Russell, 2004). A penetrância incompleta explicaria parcialmente a dificuldade em identificar grandes famílias com vários membros afectados, porque segundo essa hipótese alguns portadores seriam assintomáticos. Além disso, o diagnóstico era geralmente desconhecido dos médicos de várias gerações passadas, o que dificulta a identificação, em famílias

afectadas, de possíveis elementos doentes já falecidos. Actualmente, segundo Russell (2004), uma colaboração internacional assente no estudo de pares de irmãos com CH será a estratégia mais plausível para conseguir identificar os genes candidatos. De acordo com o mesmo autor, o enfoque deverá ser colocado nos genes dos canais iónicos e nos *clock genes*, devido ao carácter paroxístico e à periodicidade da doença.

2) PROBLEMAS

Existe pelo menos um estudo de prevalência realizado em Portugal⁶⁵ para os vários tipos de cefaleias primárias, incluindo a CH. Todavia não foram ainda levados a cabo quaisquer estudos para avaliação da agregação familiar desta doença. Por outro lado, a maioria dos trabalhos já realizados noutros países estabeleceu como condição essencial para a inclusão dos probandos e familiares o preenchimento de todos os critérios da IHS para a classificação da CH. Sendo reconhecida a existência de quadros incompletos (consistentes com a sub-classificação de “provável CH”), tais critérios podem ter conduzido a uma subestimação quer da prevalência quer da agregação familiar da CH.

Assim sendo, é possível formular a seguinte hipótese:

3) HIPÓTESES DE TRABALHO

Considerando não apenas indivíduos com o quadro completo e típico de CH mas também sujeitos com “provável CH”, ou seja, procurando concretamente a ocorrência de crises com manifestações disautonómicas e com as características determinadas pela ICHD-II 2004 mas eventualmente sem cefaleias, talvez se obtenham valores de prevalência e sobretudo de agregação familiar superiores àqueles publicados até à data.

4) OBJECTIVOS

Com este estudo pretende-se:

- a) Caracterizar os probandos e respectivos familiares em 1º grau relativamente a parâmetros demográficos e a características clínicas da doença;
- b) Encontrar casos de CH *sine* cefaleia entre os familiares;
- c) Quantificar a agregação familiar da cefaleia em salvas.

5) IMPLICAÇÕES

A confirmação da existência de uma agregação familiar superior aos valores já publicados pode vir reforçar a suspeita já bastante consensual de que factores genéticos ainda desconhecidos ocupem uma posição muito importante na etiologia e na patogenia da doença. A atenção que começa a ser voltada para a dimensão genética desta patologia pode revelar-se fundamental na melhoria da sua compreensão e da sua abordagem, podendo inclusivamente abrir novos rumos na investigação e dar um novo alento a iniciativas já em curso na procura de novas estratégias terapêuticas, desejavelmente mais efectivas na

atenuação, senão mesmo na resolução definitiva de uma patologia que causa indescritível sofrimento aos doentes.

Por outro lado, a possibilidade da prevalência da CH (que não será directamente avaliada por este trabalho) revelar-se superior ao que tem sido publicado poderá ter implicações importantes. Sabe-se que as doenças raras suscitam pouco interesse quer nos investigadores quer nas entidades que financiam as investigações. Assim, é previsível que o indício de uma prevalência significativa para a CH venha juntar-se às evidências crescentes em favor da necessidade e do proveito de um maior enfoque na investigação desta patologia.

Finalmente, o possível achado de formas atípicas da doença – “incompletas” – poderá alertar para a existência de doentes não tratados devidamente (ou simplesmente não tratados) porque não foram diagnosticados, eventualmente, nalguns casos por não preencherem todos os critérios internacionais para a classificação da doença. Noutros casos, a ausência de cefaleias poderá motivar a negligência por parte dos doentes na procura de cuidados médicos, sendo possível que, tal como no caso descrito por Salvesen⁷⁷, uma forma incompleta preceda o aparecimento da doença com todas as suas manifestações, incluindo a mais temível – a dor.

6) ENQUADRAMENTO, MOTIVAÇÕES E CONDIÇÕES DE EXECUÇÃO

Os Orientadores integram a UMIB/UP, uma Unidade de

Investigação reconhecida pela Fundação para a Ciência e Tecnologia (FCT) e têm uma grande experiência no estudo de cefaleias, conduzindo consultas específicas de cefaleias e participando em projectos de investigação nesta área, alguns em colaboração com o Instituto de Biologia Molecular e Celular da Universidade do Porto (IBMC/UP). Ambos os orientadores têm diversos artigos publicados nesta área em revistas internacionais. Este estudo está de certo modo enquadrado como etapa preliminar num projecto de maiores dimensões intitulado “Enxaqueca e Cefaleia em Salvas: estudo clínico e genético”, que neste momento decorre no Serviço de Neurologia do Centro Hospitalar do Porto em colaboração com a UnIGENE do IBMC (Instituto de Biologia Molecular e Celular).

Com a execução deste projecto, o aluno pretende alcançar os objectivos enumerados no ponto 4 e, a título pessoal, desenvolver competências relacionadas com a prática da investigação científica. É também um objectivo pessoal deste projecto a utilização do mesmo na disciplina “Dissertação / Projecto / Relatório de Estágio” do 6º ano do Mestrado Integrado em Medicina do ICBAS/UP.

7) DESENHO DO ESTUDO E METODOLOGIA

7.1. TIPO DE ESTUDO

Estudo nacional, institucional, observacional, transversal, analítico, clínico, epidemiológico, feito em seres humanos.

7.2. PARTICIPANTES E ELEGIBILIDADE

População

A população da qual se origina a amostra e para a qual se deseja generalizar os resultados é composta pelos probandos – doentes com Cefaleias Trigémino-autonómicas (CTA) [CH, HP, SUNCT] – e pelos respectivos familiares em 1º grau. Apesar de se pretender analisar e eventualmente inferir algumas conclusões que implicam as outras formas de CTA, as conclusões essenciais deste estudo destinam-se à população de doentes com CH.

Amostra

A amostra será composta por cerca de 100 doentes com uma forma de CTA [CH, HP, SUNCT], conhecidos dos orientadores, diagnosticados por eles e/ou frequentadores das suas consultas. Trata-se portanto de uma amostragem por conveniência.

No que respeita aos familiares em 1º grau, é impossível prever o tamanho da amostra.

7.2.1. SELECÇÃO DOS PARTICIPANTES

Doentes

Critérios de inclusão: ser ou ter sido acompanhado na Consulta de Cefaleias do Serviço de Neurologia do HSA/CHP; ser referenciado com o diagnóstico de uma forma de CTA; ter idade superior a 18 anos; concordar em participar no estudo.

Critérios de exclusão: não preencher os critérios para o diagnóstico de uma forma de CTA (CH, HP, SUNCT) quer na sua forma completa quer incompleta (“provável CTA”).

Familiares

Critérios de inclusão: ser identificado por um probando como familiar de 1º grau.

Serão incluídos não apenas os familiares que somente referem cefaleias ou que eventualmente até já estejam diagnosticados, mas também os que apresentem outros sintomas da doença e que não

refiram cefaleias. Os familiares saudáveis também serão incluídos porque terão importância para o cálculo do risco relativo.

Uma vez incluídos não haverá, no contexto deste estudo, lugar para confirmação por entrevista clínica com um neurologista ou com qualquer outro médico. Se no grupo de doentes inicial houver mais do que um elemento afectado numa determinada família, o mais jovem será o probando e a família será contada apenas uma vez.

Não há critérios de exclusão.

7.3. PROCEDIMENTO

O contacto e a aplicação dos questionários, quer aos probandos quer aos familiares, será feito por via telefónica. Após a recolha de dados através dos questionários proceder-se-á ao seu tratamento estatístico.

Antes do início da fase de aplicação dos questionários será enviada, para a residência de todos os probandos, uma carta (Anexo 4) assinada pelo orientador e pelo co-orientador (os neurologistas que acompanham cada doente na consulta de cefaleias) deste estudo fornecendo a informação necessária para que seja possível obter um consentimento presumido. Irá conter: um aviso de um contacto telefónico a decorrer numa data não especificada; identificação do aluno que irá executar as entrevistas; uma descrição perceptível da natureza e

objectivos do estudo; a garantia da confidencialidade das informações fornecidas ao entrevistador; a manifestação da liberdade para a recusa de participação sem quaisquer consequências; a declaração da presunção de consentimento pela recepção da carta e pela disponibilidade para responder às questões que serão colocadas aquando do contacto telefónico; um pedido para que os probandos notifiquem os familiares em 1º grau quanto a um eventual futuro contacto.

Também antes do início da fase de aplicação definitiva dos questionários, irá proceder-se a um ensaio-piloto numa amostra da população com os seguintes objectivos: aferir as dificuldades do entrevistador na execução do questionário; adequar as características do questionário para constituição da base de dados e avaliar a exequibilidade dos testes pretendidos a partir das informações obtidas.

Numa primeira fase, serão identificados os probandos (os orientadores fornecerão a lista dos doentes que constituirão a amostra, com os respectivos contactos). Os probandos identificados serão contactados por telefone pelo aluno e será solicitada a sua participação voluntária no estudo de investigação, explicando novamente em que consiste e quais os objectivos. Os probandos serão questionados quanto à eventual existência de familiares em 1º grau com história de cefaleias recorrentes e/ou paroxismos de outros sintomas típicos das CTA, nomeadamente sintomas disautonómicos. No final

serão solicitados os contactos de todos os familiares em primeiro grau (nome, sexo, idade, relação de parentesco, nº de telefone) e repetir-se-á o pedido para que os mesmos sejam avisados quanto a um futuro contacto.

Numa segunda fase serão adicionados ao estudo todos os familiares em primeiro grau. Tentar-se-á que a ordem de realização dos contactos seja tão aleatória quanto possível. As entrevistas aos familiares não obedecerão a uma sequência que atenda à relação familiar, ou seja (e a título de exemplo), os filhos não serão necessariamente entrevistados antes dos pais ou dos irmãos, etc. A sequência das entrevistas aos familiares será, tal como relativamente aos probandos, tão aleatória quanto possível.

Seria importante reduzir ao máximo o conhecimento por parte dos investigadores relativamente aos dados fornecidos por cada participante. No entanto, tendo em conta que algumas conclusões que se pretendem obter com este trabalho implicam o estabelecimento de uma correspondência entre alguns dados fornecidos pelos familiares e os dos probandos que lhes estão associados, o ocultamento da informação proveniente dos participantes poderá ver-se limitado.

Os casos identificados durante o estudo serão, caso o desejem, referenciados para consulta externa de Cefaleias (Serviço de Neurologia – Hospital Santo António).

7.4. INSTRUMENTOS DE RECOLHA DE DADOS

Os questionários a aplicar aos probandos e aos seus familiares em primeiro grau (Anexos 2 e 3, respectivamente) irão incluir: dados biográficos (como o sexo ou a idade); questões acerca das características clínicas da doença que permitem a classificação da mesma segundo os critérios da Sociedade Internacional de Cefaleias (Anexo 1); e questões relativas ao número total de familiares em primeiro grau (pais, irmãos e filhos) e à suspeita ou certeza de que alguns deles sofram de CH ou outra forma de CTA.

7.5. TAREFAS

Fase pré-projecto

- *Revisão da literatura e redacção da proposta:*

⇒ **Simão Cruz**

- Janeiro – Março 2009

- *Elaboração dos questionários:*

⇒ **Simão Cruz, Prof. Doutor Pereira Monteiro, Dr. José Barros**

- Abril – Maio 2009

- *Identificação dos probandos:*

⇒ **Prof. Doutor Pereira Monteiro, Dr. José Barros**

- Junho a Agosto 2009

Fase projecto

- *Ensaio-piloto:*
 - ⇒ **Simão Cruz**
 - Setembro 2009
- *Entrevistas com aplicação dos questionários:*
 - ⇒ **Simão Cruz**
 - Setembro 2009 – Fevereiro 2010
- *Análise estatística dos dados e determinação dos resultados:*
 - ⇒ **Simão Cruz, Dra. Carolina Lemos**
 - Março – Abril 2010
- *Interpretação dos resultados, discussão e elaboração das conclusões:*
 - ⇒ **Simão Cruz, Prof. Doutor Pereira Monteiro, Dr. José Barros, Carolina Lemos**
 - Abril – Maio 2010

7.6. RECOLHA DE DADOS

Variáveis principais:

- ✓ Dados demográficos (essencialmente sexo e idade)
- ✓ Critérios de diagnóstico da doença e outros aspectos clínicos.

7.7. TRATAMENTO DE DADOS E ANÁLISE ESTATÍSTICA

Estatística descritiva

Para a caracterização da amostra, serão analisadas variáveis numéricas (idade, dados analíticos, etc.) e categóricas (sexo, sintomas, etc.).

Serão considerados para o efeito de descrição da amostra todos os probandos classificados com uma forma de CTA e os familiares em 1º grau entrevistados. A descrição será feita na forma de proporções de sexos, média/mediana das idades (consoante a distribuição é simétrica ou assimétrica, respectivamente) e das idades no início dos sintomas,

frequência dos sintomas e proporção das classificações dos indivíduos segundo os critérios de diagnóstico ICHD-II. Para efeitos descritivos da amostra no contexto específico desta doença será também apresentado o nº de probandos com forma episódica e com forma crónica. Será apresentado ainda o nº total de familiares e nº de afectados e de não afectados.

Estatística inferencial

A medida de estimativa da agregação familiar utilizada será o Risco Relativo (RR), que será determinado pelo quociente entre a probabilidade de um familiar em 1º grau ser afectado, sendo que probando é afectado, e a probabilidade de um elemento da população ao acaso ser afectado. O

denominador será então a estimativa da prevalência da doença na população, tendo sido escolhida para o efeito a estimativa obtida num estudo populacional português, ou seja, 100/100.000⁶⁵. Existirá agregação familiar se o valor da razão for superior a 1.

Se a dimensão da amostra se revelar suficiente proceder-se-á a um ajuste do valor do numerador e do denominador, estratificando os dados em termos de sexo e idade (porque a frequência da doença depende do sexo e da idade), constituindo-se desse modo uma população padronizada. O ajuste será feito estimando o RR através do método de Mantel-Haenszel. Do mesmo modo, se for possível, o RR será calculado separadamente também para pais, filhos e irmãos, e para familiares agrupados por sexo do probando.

A análise estatística será feita em software estatístico SPSS (*Statistical Program for the Social Sciences*), versão 17.0.

8) RESULTADOS ESPERADOS

Espera-se:

a) Encontrar, entre os familiares em 1º grau, casos de provável CH (ou seja, aos quais falte apenas um critério de diagnóstico), incluindo a forma CH *sine* cefaleias.

b) Determinar a existência de uma forte agregação familiar, obtendo para tal um RR pelo menos tão elevado como o da maioria dos estudos publicados sobre o tema.

9) INDICADORES DE PRODUÇÃO CIENTÍFICA

A proposta de projecto de investigação será apresentada nas Jornadas de Iniciação à Investigação Clínica em Junho de

2009 e em reunião do Serviço de Neurologia.

A divulgação dos resultados será efectuada através de apresentação de poster ou comunicação oral no Jornadas de Iniciação à Investigação Clínica em Junho de 2010, a organizar no HSA/CHP, pelos alunos da DIIC.

Está também prevista a apresentação dos resultados em congresso da especialidade, bem como a publicação de um artigo sobre a matéria.

B. QUESTÕES ÉTICAS

Os doentes serão informados sobre a natureza e os objectivos da investigação e sobre os seus riscos e benefícios. Neste estudo serão incluídos apenas os doentes capazes de compreender a informação que lhes será enviada por carta, em data anterior à entrevista. Presumir-se-á pela existência de um Consentimento Informado, livre e esclarecido, se o doente confirmar ter recebido a carta e, beneficiando de total disponibilidade do entrevistador para qualquer esclarecimento, se mostrar receptivo à participação na entrevista telefónica. Será também solicitado aos doentes que informem os seus familiares em 1º grau de que serão contactados para o mesmo efeito. Através da confirmação, pelos probandos, da compreensão deste pedido e da intenção de o executar, e também pela receptividade dos familiares para colaboração aquando da entrevista telefónica, presumir-se-á igualmente que existe um consentimento informado por parte destes.

Não existem riscos inerentes à participação no estudo de investigação. Os benefícios do estudo serão eventuais benefícios indirectos, a longo prazo, decorrentes de uma melhor compreensão da doença. Para além disso, os casos identificados durante o estudo serão, caso o desejem, referenciados para consulta externa de Cefaleias (Serviço de

Neurologia – Hospital Santo António).

c. PLANO FINANCEIRO

1. ORÇAMENTO

	CUSTO POR PARTICIPANTE	CUSTO TOTAL (**)
Chamadas telefónicas (*)	1,20 Euros	1080,00 Euros
Material administrativo e consumíveis	0,50 Euros	50,00 Euros
Poster	X	50,00 Euros
Inscrição aluno em Congresso da Especialidade	X	200,00 Euros
Organização das Jornadas de Iniciação à Investigação Clínica	X	50,00 Euros
TOTAL		1430,00 EUROS

(*) Estimativa: duração média por cada chamada = 15 minutos; preço médio por minuto = 0,08 Euros.

(**) Estimativa para 100 participantes, no caso dos consumíveis relacionados com o envio de cartas para consentimento informado, e 900 – estimando 8 familiares em 1º grau por cada doente (8x100) e somando os próprios 100 doentes – no que diz respeito aos telefonemas.

2. FINANCIAMENTO

**Este estudo será financiado pela Roche Farmacêutica:
Bolsa de Iniciação à Investigação Clínica – Programa
Roche/ICBAS/HSA 2008/2010.**

II. RELATÓRIO DE EXECUÇÃO DO PROJECTO DE INVESTIGAÇÃO

MATERIAL E MÉTODOS

Inicialmente foi constituída uma amostra de 77 doentes seguidos durante aproximadamente os últimos 15 anos na Consulta Externa de Cefaleias do Hospital Santo António, no Porto, e que estavam classificados como tendo provavelmente cefaleias trigémino-autonómicas (CTA). Foi enviada para cada doente uma carta com informações acerca deste estudo de investigação com o objectivo de obter um consentimento devidamente informado por parte dos doentes quando estes fossem contactados. Não foi possível contactar 41 doentes por diversos motivos: número de telefone incorrecto, falecimento, mudança de residência, etc. Os restantes 36 doentes foram contactados por telefone entre Outubro de 2009 e Abril de 2010, tendo sido aplicado um questionário (Anexo 2) que permitiu classificar os probandos segundo os critérios propostos pela Sociedade Internacional de Cefaleias (IHS) e que inquiria acerca da história familiar de cefaleias severas ou muito severas, unilaterais não alternantes, orbitárias, supraorbitárias ou temporais, bem como de paroxismos de manifestações disautonómicas unilaterais sobreponíveis às da CH, mesmo na ausência de cefaleias. Independentemente da resposta foram solicitados os contactos dos familiares em 1º grau. De seguida os familiares foram contactados por telefone tendo sido aplicado um questionário (Anexo 3) idêntico ao utilizado para os probandos e que, à semelhança deste,

também permitia classificá-los clinicamente segundo os critérios da IHS para as CTA. Os familiares falecidos referidos pelos probandos como suspeitos não foram considerados afectados. As classificações atribuídas através das respostas às entrevistas telefónicas não foram confirmadas por entrevista presencial com um médico.

A agregação familiar foi determinada pelo cálculo do risco relativo (RR) para o total dos familiares em 1º grau, não tendo os mesmos sido estratificados por relação de parentesco ou por grupo etário. O RR foi estimado com base na fórmula: probabilidade (familiar ser afectado, sendo o probando afectado) / probabilidade (um indivíduo ao acaso da população ser afectado). O denominador corresponde à prevalência na população e para o efeito foi utilizada a estimativa obtida num estudo populacional português, cujo valor depende da interpretação desse trabalho: 0,5/1000 se apenas se considerar o único caso completo encontrado ou 1/1000 se também for tido em conta um caso de provável CH⁶⁵. Considera-se que existe agregação familiar se o RR for superior a 1. Os valores de RR são reportados com um intervalo de confiança a 95%. Em todas as análises considerou-se um nível de significância de 5%.

O estudo foi aprovado pela Comissão de Ética do Centro Hospitalar do Porto.

RESULTADOS

Dos 36 indivíduos contactados por telefone 7 foram excluídos por se verificar que as suas cefaleias não cumpriam os critérios para qualquer forma de CTA. Dos restantes 29: 22 foram classificados como CH, 2 como provável CH (ou seja, apenas não cumpriam um critério da IHS) e 5 como SUNCT. Dos 22 indivíduos com CH, em 18 (82%) a doença tinha um padrão episódico e em 4 (18%) crónico. Entre os 24 indivíduos com CH ou provável CH, a média de idades era 51 ± 11 enquanto a idade no início dos sintomas foi em média 34 ± 15 . Relativamente ao sexo, 19 (79%) indivíduos eram do sexo masculino (Tabela III).

Tabela III: Sexo e idade dos probandos com CH ou provável CH.

	NÚMERO DE PROBANDOS	IDADE		IDADE NO INÍCIO DOS SINTOMAS	
		Média	Limites	Média	Limites
Total	24	51	18-76	34	11-70
Sexo masculino	19 (79%)	49	18-76	31	11-65
Sexo Feminino	5 (21%)	56	44-74	43	17-70

Relativamente às características clínicas dos 24 doentes com CH ou provável CH, destacam-se como sintomas mais frequentemente referidos a hiperemia conjuntival, o lacrimejo e a agitação, e como menos comum a sudorese frontal ou facial (Tabela IV).

Tabela IV: Manifestações clínicas referidas pelos probandos com CH ou provável CH.

SINTOMA	NÚMERO DE INDIVÍDUOS	%
Hiperemia conjuntival	20	83
Lacrimejo	19	79
Congestão nasal	18	75

Rinorreia	17	71
Edema palpebral	13	54
Sudorese frontal e facial	3	12
Miose	10	42
Ptose palpebral	17	71
Sensação de inquietude ou agitação	19	79
Perturbações do sono	13	54
Náuseas	8	33
Vómitos	3	12

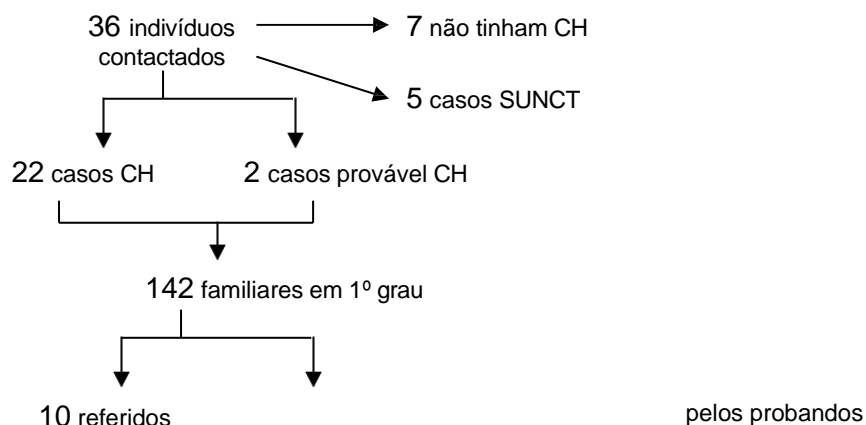
Os 24 probandos com CH ou provável CH tinham 142 familiares em 1º grau, no total. Apenas 5 em 24 probandos (21%) referiram uma história familiar positiva para a doença, sendo mencionados 10 possíveis casos dentro destas 5 famílias. Do total foram contactados apenas 20 familiares (14%), incluindo 8 dos 10 indivíduos suspeitos (os 2 restantes tinham já falecido). Entre os 8 indivíduos suspeitos contactados, 3 confirmaram-se como tendo CH e 2 como provável CH (ou seja, cumpriam todos os critérios da IHS excepto um). Nenhum caso foi encontrado entre os 12 indivíduos não suspeitos (Figura 1).

Para o cálculo do RR estabeleceram-se dois cenários. Num dos cenários, para todas as variáveis implicadas consideraram-se como afectados quer os indivíduos que cumpriam todos os critérios IHS para a CH quer aqueles que cumpriam todos os critérios excepto um (provável CH). No segundo cenário, para todas as variáveis consideraram-se como afectados apenas os indivíduos que cumprissem todos os critérios, sem excepções. Os valores obtidos para a agregação familiar da CH encontram-se representados na tabela V. Ambos os valores são estatisticamente significativos ($p < 0,001$).

Tabela V: Risco relativo para familiares de 1º grau de doentes com CH e provável CH.

	CASOS INCLUÍDOS			RR	IC 95%
	PREVALÊNCIA	TOTAL DOS FAMILIARES	FAMILIARES AFECTADOS		
CENÁRIO 1	Cumprir todos os critérios ou todos menos um	Familiares dos probandos que cumprem todos os critérios ou excepto um	Cumprir todos os critérios ou todos menos um	35.21	14.56 – 85.14
	1/1000	142	5		
CENÁRIO 2	Cumprir todos os critérios	Familiares dos probandos que cumprem todos os critérios	Cumprir todos os critérios	46.15	14.58 – 146.09
	0.5/1000	130	3		

Legenda: RR – risco relativo; IC 95% - intervalo de confiança de 95%.



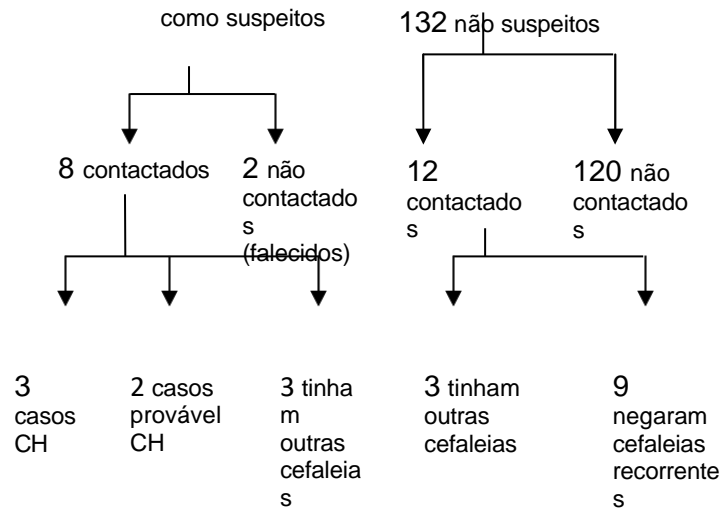


Figura 1: Probandos e familiares contactados e respectivas classificações clínicas.

DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

A amostra usada neste estudo foi bastante mais reduzida do que aquelas que outros trabalhos com objectivos idênticos utilizaram. Apesar desta limitação foi possível obter conclusões importantes. A primeira constatação que pode ser feita é de que diversos parâmetros demográficos e clínicos coincidem com o que está descrito na literatura. Começando pela relação entre sexos, neste trabalho verificou-se um predomínio de indivíduos do sexo masculino numa razão ~4:1, ligeiramente superior portanto ao valor que a maioria dos autores apresenta (3:1)^{2,24,55}. A média de idades no início dos sintomas nesta amostra é superior ao que é globalmente descrito. Sabe-se que na maior parte dos doentes as primeiras manifestações clínicas da doença surgem por volta da terceira década de vida. No presente trabalho os doentes começaram por evidenciar a doença aproximadamente uma década mais tarde. Saliente-se que pelo menos dois casos tiveram início em idades extremas, 11 e 70 anos, um facto que é considerado pouco comum nesta doença mas que já anteriormente foi descrito^{26,41}. A proporção aproximada de 4:1 entre formas episódicas e crónicas nesta amostra também está de acordo com o que a maioria dos autores descreve².

A elevada frequência da SUNCT nesta amostra é de certa forma intrigante, tendo em conta que esta forma de CTA é descrita quase universalmente como uma entidade muito rara,

tendo segundo Cohen et al. uma prevalência de cerca de 6,6/100000¹¹. Segundo alguns autores⁴³ existem indícios de uma fisiopatologia comum entre as três formas de CTA. Por outro lado, recorrendo aos critérios da IHS parece haver áreas de sobreposição entre as várias formas CTA, concretamente no que se refere à duração das crises. Além disso, existem relatos de casos de SUNCT nos quais fármacos como o verapamil⁶² ou o topiramato⁷², preferencialmente usados na profilaxia da CH, foram eficazes. Assim, admitindo as sobreposições em diversos aspectos entre estas entidades e reconhecendo que nas formas episódicas de CH podem surgir longos períodos de remissão até ao reaparecimento das crises, frequentemente com características diferentes das anteriores, talvez possamos considerar a hipótese de ocorrerem “interconversões” entre as diferentes formas de CTA ao longo da evolução de cada uma delas. Esta hipótese ajudaria a explicar a elevada proporção de doentes com SUNCT nesta amostra, que poderiam então representar formas evolutivas de uma entidade clínica reconhecidamente mais frequente como é a CH.

Analizando a frequência com que as manifestações disautónómicas ipsilaterais à dor ocorreram nesta amostra, é possível observar o reflexo de algumas limitações inerentes à forma de entrevista utilizada neste trabalho, nomeadamente no que se refere à colocação das questões pelo entrevistador e à compreensão das mesmas pelo entrevistado. A elevada

frequência da hiperemia conjuntival, do lacrimejo, ou da agitação, por exemplo, está de acordo com as múltiplas descrições clínicas da doença e

de certo modo justifica a sua inclusão entre os critérios da doença. Por outro lado a frequência muito menor do que seria de esperar para manifestações como a miose ou a sudorese frontal e facial parece poder explicar-se pelas características das entrevistas telefónicas. Tendo em conta que não foram realizadas entrevistas clínicas presenciais, com exame físico e neurológico, todas as manifestações referidas assumem um carácter necessariamente subjectivo. A miose, por exemplo, nem sempre é facilmente percebida pelo doente, motivo pelo qual a baixa frequência da sua ocorrência segundo os probandos pode não corresponder à realidade. Assim, para uma caracterização clínica fidedigna da amostra seria importante entrevistar os doentes presencialmente e em várias ocasiões, incluindo idealmente as crises.

Outra limitação associada à metodologia empregue foi a não exclusão de outras etiologias para as manifestações clínicas, quer nos probandos quer nos familiares.

Quando se analisam estudos sobre agregação familiar um dos aspectos que merecem especial atenção é a estimativa de prevalência utilizada, uma vez que, para o mesmo número de familiares envolvidos, o RR será tanto maior quanto menor for o valor da prevalência. O presente trabalho recorreu para o efeito a uma estimativa obtida por um estudo populacional português que encontrou numa amostra de 2008 indivíduos de uma população urbana portuguesa 1 caso completo de CH e

outro que não cumpria um dos critérios, obtendo-se portanto um valor aproximado de 100/100000 se forem incluídos ambos os casos. Este valor é ligeiramente superior ao encontrado em ambos os estudos de San Marino^{14,90}, que apresentam os valores mais baixos entre os vários trabalhos mas que parecem metodologicamente mais correctos do que o estudo de Olmsted County⁸⁶, que por sua vez determinou o valor mais elevado entre os estudos de prevalência realizados até à data. Recorremos portanto a um valor que considerámos como uma boa estimativa tendo em conta os resultados de todos os trabalhos publicados.

Tendo em conta as descrições publicadas de casos incompletos de CH que posteriormente evoluem para casos completos⁷⁷ ou o inverso⁴⁹, bem como as sugestões de que o espectro clínico da CH seja mais alargado do que anteriormente se pensava⁸³, parece fazer todo o sentido que as formas incompletas que apenas não cumpram um dos critérios para o diagnóstico de CH sejam incluídas nos estudos epidemiológicos relativos a esta doença. Por este motivo, considerou-se neste trabalho e para o cálculo do RR: a prevalência de 100/100000; os 3 casos completos e os 2 incompletos entre os familiares; o total de 142 familiares relativos aos 22 probandos com CH completa e aos 2 com provável CH. Refira-se no entanto que os 5 casos entre os familiares ocorreram na família de apenas 3 probandos, todos com CH completa. Foi ainda estabelecido para o cálculo do RR

um segundo cenário que considerava apenas formas completas para todas as variáveis implicadas. Obteve-se um valor superior, não devendo esta diferença motivar porém importantes conclusões.

Entre os quatro principais estudos de agregação familiar publicados até à data dois merecem especial atenção nesta discussão sobretudo devido às semelhanças relativamente ao nosso trabalho no que se refere à metodologia utilizada.

O trabalho de Russell et al⁷⁶, numa população dinamarquesa, estimou um RR de 14.1, substancialmente inferior portanto ao de ambos os cenários traçados no nosso estudo. Nesse trabalho os autores confirmaram o diagnóstico dos probandos e excluíram outras causas através de uma observação clínica que incluiu exame físico e neurológico. Posteriormente enviaram um questionário aos probandos que interrogava acerca da existência ou não de história familiar da doença. Os familiares referidos como suspeitos pelos probandos foram depois entrevistados por telefone. Foram considerados afectados apenas os probandos e os familiares que cumpriam todos os critérios da IHS. Para o cálculo do RR consideraram a estimativa do estudo segundo estudo de San Marino⁹⁰, 69/100000. Assim, parecem sobressair pelo menos quatro importantes diferenças na metodologia do estudo dinamarquês quando comparado com o nosso trabalho. A primeira diferença tem que ver com o facto de apenas os familiares suspeitos terem sido contactados, o que pode ter levado a uma subestimação do RR. Outra diferença refere-se ao facto de terem considerado afectados apenas os indivíduos que cumprissem todos os critérios de diagnóstico, pelo que a

comparação com o nosso estudo deve ser feita utilizando o nosso cenário 2, no qual se obteve um RR ainda maior. Por outro lado, no estudo dinamarquês, alguns familiares falecidos foram considerados afectados desde que a informação prestada pelos probandos fosse suficientemente detalhada para classificá-los segundo os critérios IHS. Não parece contudo provável que a sua inclusão tenha elevado artificialmente o RR, admitindo uma classificação rigorosa destes casos. Finalmente, a prevalência utilizada é apenas ligeiramente superior àquela que usámos no nosso cenário 2 (50/100000), não devendo portanto retirar-se deste aspecto conclusões significativas. A amostra utilizada por Russell et al. foi mais numerosa e o intervalo de confiança foi mais estreito, características que dão consistência aos seus resultados. A apreciação global que deve ser feita relativamente a este estudo é a de que alguns aspectos metodológicos podem ter conduzido a uma ligeira subestimação do RR, aspectos esses que por si só não justificam, no entanto, a grande diferença de valores relativamente ao nosso trabalho. Talvez esta grande diferença possa denunciar alguma influência de um eventual viés de selecção neste ou em ambos os estudos.

No estudo realizado por Leone et al.⁵², com uma amostra de doentes italianos, a metodologia utilizada foi muito semelhante à do estudo dinamarquês e por esse motivo a maioria das considerações feitas acerca do mesmo são aplicáveis ao trabalho destes autores. Leone et al. obtiveram uma estimativa

do RR de 39 para os familiares em 1º grau, muito superior portanto à do estudo dinamarquês e idêntica à nossa estimativa para pressupostos equivalentes (RR=46). Assim, as ligeiras diferenças metodológicas

entre o nosso trabalho e este aparentemente não se reflectiram numa diferença significativa dos valores do RR.

Um estudo norte-americano, realizado por Kudrow & Kudrow⁴⁰ em 1994, estimou um RR para os familiares em 1º grau 45 vezes superior ao da população. No entanto, neste trabalho, a história familiar fornecida pelos probandos não foi confirmada por entrevistas aos familiares. Como foi possível verificar no nosso trabalho, a correspondência entre os dados fornecidos pelos probandos acerca dos familiares e as características clínicas reais dos mesmos não é de modo algum exacta. Por este motivo, é possível que tenha ocorrido uma sobrestimação significativa do RR no estudo americano.

Uma limitação importante do nosso estudo foi o facto de apenas termos entrevistado um pequeno número de familiares. Devido às exuberantes características clínicas da CH (nomeadamente a dor excruciante), a possibilidade de que os probandos desconheçam que um seu familiar em 1º grau tem a doença não parece muito provável. Além disso, o facto de não se ter observado qualquer caso nas entrevistas aos familiares não suspeitos permite pensar que talvez não se tenha perdido um número significativo de casos entre os familiares não contactados. Temos porém de assumir esta possibilidade que, no caso de se ter verificado, pode ter conduzido a uma subestimação do RR. A importância de contactar todos os familiares foi reforçada pela observação de

um caso de CH *sine* cefaleia, no qual todos os restantes critérios da doença foram cumpridos. Dada a menor exuberância destes casos pode admitir-se que a sua existência não seja relatada aos familiares, o que pode diminuir artificialmente o número de familiares referidos pelos probandos como sendo afectados.

Apesar das limitações acima referidas, da reduzida dimensão da amostra e dos consideráveis intervalos de confiança, este estudo permite-nos concluir que a CH tem de facto uma forte agregação familiar, tendo este estudo estimado um RR para os familiares em 1º grau 35 a 46 vezes superior ao da população.

ANEXOS

ANEXO 1

CLASSIFICAÇÃO INTERNACIONAL DE CEFALEIAS, 2ª EDIÇÃO (2004)

3.1 CEFALEIA EM SALVAS

Termos previamente utilizados

Neuralgia ciliar, eritromeralgia da cabeça, eritroprosopalgia de Bing, hemicrania angioparalítica, hemicrania nevalgiforme crónica, cefalalgia histamínica, cefaleia de Horton, doença de Harris-Horton, neuralgia enxaquecosa (de Harris), neuralgia petrosa (Gardner).

Outra codificação

A cefaleia em salvas sintomáticas é classificada de acordo com a doença causal subjacente.

Descrição

Crises de dor forte, estritamente unilateral, na região orbitaria, supra-orbitária, temporal ou em qualquer combinação dessas áreas, durando de 15 a 180 minutos e ocorrendo desde uma vez em cada 2 dias até 8 vezes por dia. As crises associam-se a um ou mais dos seguintes aspectos, todos ipsilaterais à dor: hiperemia conjuntival, lacrimejo, congestão nasal, rinorreia, sudorose na região frontal e na face, miose, ptose, edema palpebral. Durante as crises, a maioria dos doentes fica inquieto ou agitado.

Critérios de diagnóstico

- A. Pelo menos cinco crises preenchendo os critérios de B a D
- B. Dor severa ou muito severa, unilateral, orbitaria, supra-orbitária e/ou temporal, durando de 15 a 180 minutos, se não tratada¹
- C. A cefaleia acompanha-se de, pelo menos, um dos seguintes aspectos:
 - 1. hiperemia conjuntival e/ou lacrimejo, ipsilaterais
 - 2. congestão nasal e/ou rinorreia ipsilaterais
 - 3. edema palpebral ipsilateral
 - 4. sudorose frontal e facial ipsilateral
 - 5. miose e/ou ptose ipsilateral
 - 6. sensação de inquietude ou agitação
- D. As crises têm uma frequência de uma a cada dois dias a oito por dia²
- E. Não atribuída a outra alteração³

Notas

- 1. Durante parte do período de salva (porém, inferior a metade), as crises podem ser menos severas e/ou ter maior ou menor duração.
- 2. Durante uma parte do período de salva (porém, inferior a metade), as crises podem ser menos frequentes.
- 3. A história e o exame físico e neurológico não sugerem nenhuma patologia descrita nos grupos 5 a 12, ou a história e/ou exames físico e/ou neurológico sugerem tal patologia, mas esta é excluída através de investigação apropriada, ou tal perturbação está presente, mas as crises não ocorrem pela primeira vez em estreita relação temporal com o perturbação

3.1.1 Cefaleia em salvas episódica

Descrição

Crises de cefaleia em salvas ocorrendo em períodos que duram de sete dias a um ano, separadas por períodos assintomáticos que duram um mês ou mais.

Critérios de diagnóstico

- A. Crises preenchendo os critérios de A a E para 3.1 *Cefaleia em salvas*
- B. Pelo menos dois períodos de cefaleia em salvas durando de sete a 365 dias¹ e separados por períodos de remissão ≥ 1 mês

Nota

- 1. Os períodos de salva geralmente duram de duas semanas a três meses.

3.1.2 Cefaleia em salvas crónica

Descrição

Crises de cefaleia em salvas ocorrendo num período superior a um ano sem remissão ou com remissões durando menos de um mês

Critérios de diagnóstico

- A. Crises preenchendo os critérios de A a E para 3.1 *Cefaleia em salvas*
- B. As crises recorrem por mais de um ano sem períodos de remissão ou com períodos de remissão durando menos que um mês

3.2 HEMICRANIA PAROXÍSTICA

Descrição

Crises com características de dor, sintomas e sinais associados semelhantes à cefaleia em salvas; porém mais frequentes e de duração mais curta, que ocorrem mais frequentemente em mulheres e respondem de maneira absoluta à indometacina. **Critérios de diagnóstico**

A. Pelo menos 20 crises preenchendo os critérios de B a D

- B. Crises de dor severa, unilateral, orbitaria, supra-orbitária e/ou temporal durando de dois a 30 minutos
- C. A cefaleia acompanha-se de pelo menos um dos seguintes:
 - 1. hiperémia conjuntival e/ou lacrimejo ipsilaterais
 - 2. congestão nasal e/ou rinorreia ipsilaterais
 - 3. edema palpebral ipsilateral
 - 4. sudorose frontal e facial ipsilateral
 - 5. miose e/ou ptose ipsilateral
- D. As crises têm uma frequência superior a cinco por dia em mais de metade do tempo, embora possam ocorrer períodos de menor frequência
- E. As crises são completamente evitadas por doses terapêuticas de indometacina¹
- F. Não atribuída a outro alteração

Notas

- 1. A fim de se excluir uma resposta incompleta (parcial), a indometacina deve ser usada em dose $\geq 150\text{mg}$ por dia, via oral ou rectal, ou dose $\geq 100\text{mg}$ injectável; contudo, para manutenção, em geral, são suficientes doses menores.
- 2. A história e os exames físico e neurológico não sugerem nenhuma alteração das referidas nos grupos 5 a 12, ou a história e/ou os exames físico e/ou neurológico sugerem tal alteração, mas esta é excluído através de investigação apropriada, ou tal alteração está presente, mas as crises não ocorrem pela primeira vez em estreita relação temporal com a alteração.

3.3 CEFALEIA DE CURTA DURAÇÃO, UNILATERAL, NEURALGIFORME COM HIPEREMIA CONJUNTIVAL E LACRIMEJO (SUNCT)

Descrição

Esta síndrome caracteriza-se por crises de dor unilateral de curta duração, que são muito mais breves que as que ocorrem nas outras CTA's e frequentemente acompanhada de lacrimejo marcado e vermelhidão no olho ipsilateral.

Critérios de diagnóstico

- A. Pelo menos 20 crises preenchendo os critérios de B a D
- B. Crises de dor unilateral, orbitária, supra-orbitária ou temporal, em pontada ou pulsátil durando de 5 a 240 segundos
- C. A dor acompanha-se de hiperemia conjuntival ipsilateral e lacrimejo
- D. As crises ocorrem com frequência de 3 a 200 por dia
- E. Não atribuída a outra alteração

Nota

- 1. A história e o exame físico e neurológico não sugerem nenhuma das alterações referida nos grupos de 5 a 12, ou a história e/ou os exames físico e/ou neurológico sugerem tal alteração, mas esta é excluída através de investigação apropriada, ou tal perturbação está presente, mas as crises não ocorrem pela primeira vez em estreita relação temporal com a alteração.

3.4 CEFALEIA TRIGÉMINO-AUTONÓMICA PROVÁVEL

Descrição

Crises de cefaleia que se crê serem um sub-tipo de uma cefaleia trigémino-autonómica, mas que não preenchem os critérios de diagnóstico para quaisquer dos sub-tipos descritos acima.

Critérios de diagnóstico

- A. Crises preenchendo todos menos um dos critérios específicos para um dos sub-tipos de cefaleia trigémino-autonómica
- B. Não atribuída a outra alteração

3.4.1 Cefaleia em salvas provável

Critérios de diagnóstico

- A. Crises preenchendo todos menos um dos critérios de A a D para 3.1 *Cefaleia em salvas*
- B. Não atribuída a outra alteração

3.4.2 Hemicrania paroxística provável

Critérios de diagnóstico

- A. Crises preenchendo todos menos um dos critérios de A a E para 3.2 *Hemicrania paroxística*
- B. Não atribuída a outra alteração

3.4.3 Cefaleia de curta duração, unilateral, neuralgiforme com hiperemia conjuntival e lacrimejo (SUNCT) provável

Critérios de diagnóstico

- A. Crises preenchendo todos menos um dos critérios de A a D para 3.3 *Cefaleia de curta duração, unilateral, neuralgiforme com hiperemia conjuntival e lacrimejo (SUNCT)*
- B. Não atribuída a outra alteração.

ANEXO 2

QUESTIONÁRIO PARA OS PROBANDOS

Sexo: M ___ F ___

Idade ___

CEFALEIAS

Idade de início _____

Horário (X): Manhã _____ Tarde _____ Noite _____

Duração (média): Segundos ___ Minutos ___ Horas ___ Dias ___
Semanas ___ Meses ___

Número total de crises (desde o início): _____

Frequência (nº de crises): Máximo por – Dia ___ Semana ___ Mês ___ Ano ___
Mínimo por – Dia ___ Semana ___ Mês ___ Ano ___

Duração máxima dos períodos de remissão (X): <1 mês ___ ≥1 mês ___

Evolução (X): Episódica ___ Contínua ___

Perfil temporal (X): Agudo ___ Sub-agudo ___ Crónico – *Paroxístico* ___ – *Contínuo* ___

Localização (X): *Unilateral* – Alternado ___ Não alternado ___ Focal ___ *Bilateral* ___

Intensidade (X): Ligeira ___ Média ___ Severa ___

Carácter: “Pontada” ___ “Facada” ___ “Queimor” ___ “Moedeira” ___

Pulsátil ___

OUTROS

SINTOMAS

Hiperemia conjuntival (ipsil.) ___ Lacrimejo (ipsil.) ___
Congestão nasal (ipsil.) ___ Rinorreia (ipsil.) _____

Edema palpebral (ipsil.) ___ Sudorese frontal e facial (ipsil.) _____

Miose (ipsil.) ___ Ptose palpebral (ipsil.) ___ Sensação de inquietude /
agitação _____ Perturbações do sono ___ Náuseas _____

Vómitos _____

FACTORES

Agravamento: álcool ___ nitratos ___ odores intensos ___ fumar ___

Outros ___. Quais? _____

Alívio: movimento ___ sumatriptano SC ___ O₂ alto débito ___ lidocaína intra-nasal ___

Outros ___. Quais? _____

HÁBITOS

Tabágicos: N ___ S ___. Quantidade _____

Alcoólicos: N ___ S ___. Quantidade _____

Outros _____

TRATAMENTO

_____ Alívio
com Indometacina (Elmetacin, Indocid)? Sim

Não

HISTÓRIA FAMILIAR DE CEFALÉIAS E/OU SINTOMAS DISAUTONÓMICOS

Sim _____ Não _____

FAMILIARES

Pai: _____

Mãe: _____

Irmãos: _____

Filhos: _____

ANEXO 3

QUESTIONÁRIO PARA OS FAMILIARES

Sexo: M ___ F_

Idade ___

1. **Alguma vez teve cefaleias?** Sim ___ Não ___

Se sim: Episódicas ___ Recorrentes ___

Se recorrentes:

Idade de início ___

Horário (X): Manhã ___ Tarde ___ Noite ___

Duração (média): Segundos ___ Minutos ___ Horas ___ Dias ___
Semanas ___ Meses ___

Número total de crises (desde o início): _____

Frequência (nº de crises): Máximo por – Dia ___ Semana ___ Mês ___ Ano ___
Mínimo por – Dia ___ Semana ___ Mês ___ Ano ___

Duração máxima dos períodos de remissão (X): <1 mês ___

≥1 mês ___ Localização (X): *Unilateral* – Alternado Não alternado ___

Focal ___ *Bilateral* _ Intensidade (X): Ligeira ___ Média ___

Severa ___ Muito severa ___ Carácter: “Pontada” _

“Facada” ___ “Queimor” ___ “Moedeira” _

2. **Alguma vez teve uma crise dos seguintes sintomas unilaterais, sem explicação aparente?**

N ___ S ___

Hiperemia conjuntival (ipsil.) ___ Lacrimejo (ipsil.) ___

Congestão nasal (ipsil.) ___ Rinorreia (ipsil.) ___

Edema palpebral (ipsil.) ___ Sudorese frontal e facial (ipsil.) ___

Miose (ipsil.) ___ Ptose palpebral (ipsil.) ___ Sensação de inquietude / agitação ___

Se sim, as crises são:

Associadas a cefaleias? S_

N_ Episódicas_

Recorrentes ___

Idade de início ___

Horário (X): Manhã ___ Tarde ___ Noite ___

Duração (média): Segundos ___ Minutos ___ Horas ___ Dias ___
Semanas ___ Meses ___

Número total de crises (desde o início): _____

Frequência (nº de crises): Máximo por – Dia ___ Semana ___ Mês ___ Ano ___

Mínimo por – Dia ___ Semana ___ Mês ___ Ano ___

Duração máxima dos períodos de remissão (X): <1 mês ___ ≥1 mês ___

Localização (X): *Unilateral* – Alternado Não alternado ___ Focal ___ *Bilateral* ___

FACTORES

Agravamento: álcool__ nitratos__ odores intensos__ fumar__

Outros __. Quais? _____

Alívio: movimento__ sumatriptano SC__ O₂ alto débito__ lidocaína intra-nasal__

Outros __. Quais? _____

HÁBITOS

Tabágicos: N__ S__. Quantidade _____

Alcoólicos: N__ S__. Quantidade _____

Outros _____

TRATAMENTO

Alívio com Indometacina (Elmetacin, Indocid)? Sim__ Não__

ANEXO 4

INFORMAÇÃO AO DOENTE PARTICIPANTE NO ESTUDO

Vimos por este meio solicitar a sua participação num estudo que estamos a orientar.

Os objectivos são: efectuar o estudo familiar de um tipo particular de “dores de cabeça” denominadas “cefaleias em salva”, caracterizando os seus sinais e sintomas nos doentes e identificando os familiares afectados.

Se concordar em participar neste estudo será pedido que responda a um pequeno questionário por telefone (cerca de 15-20 minutos). Será portanto contactado brevemente por telefone, por um estudante de Medicina do 5º ano do ICBAS/Hospital Santo António chamado Simão Cruz, que lhe colocará então algumas questões relacionadas com a sua doença.

No final desse questionário será solicitado que indique o nome e o contacto dos seus familiares em 1º grau (pais, filhos, irmãos). Esses familiares serão contactados pela mesma pessoa e também lhes será solicitado que respondam por telefone a um questionário igual.

Todos os dados serão confidenciais.

A participação neste estudo não acarretará riscos para si. Também não haverá benefícios imediatos, embora a longo prazo possam existir benefícios indirectos resultantes de um melhor conhecimento da doença. Caso na sua família sejam identificados outras pessoas com este tipo de “dôr de cabeça”,

estes terão a oportunidade, se assim desejarem, de frequentar a Consulta de Cefaleias do Hospital de Santo António.

Consideraremos que consentiu a sua participação neste estudo se confirmar ter recebido e compreendido estas informações, e se, quando o aluno lhe telefonar, manifestar verbalmente que aceita responder ao questionário.

Agradecemos desde já pela atenção dispensada.

Prof. Doutor J. M. Pereira Monteiro

Dr. José Barros

ABREVIATURAS/ACRÓNIMOS

- CH, *cluster headache*, cefaleia em salvas
- CHP, Centro Hospitalar do Porto
- CTAs, Cefaleias trigémico-autonómicas
- DIIC, Disciplina de Iniciação à Investigação Clínica do Curso de Mestrado Integrado em Medicina do ICBAS
- HP, hemicrânia paroxística
- HSA, Hospitalar de Santo António SUNCT, *short unilateral neuralgiform headache with conjunctival injection and tearing*
- IBMC/UP, Instituto de Biologia Molecular e Celular da Universidade do Porto
- ICBAS/UP, Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar da Universidade do Porto
- ICHD-II, International Classification of Headache Disorders – 2nd edition, Classificação Internacional das Cefaleias
- IHS, International Headache Society, Sociedade Internacional de Cefaleias
- JIIC, Jornadas de Iniciação à Investigação Clínica
- RR, risco relativo
- SPSS (*Statistical Program for the Social Sciences*)
- SUNCT, cefaleia de curta duração, unilateral, neuralgiforme com hiperemia conjuntival e lacrimejo
- UMIB/ICBAS/UP, Unidade Multidisciplinar de Investigação Biomédica, com sede no Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar da Universidade do Porto

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ambrosini A, Vandenheede M, Rossi P, Aloj F, Sauli E, Pierelli F, Schoenen J (2005): Suboccipital injection with a mixture of rapid- and long-acting steroids in cluster headache: a double-blind placebo-controlled study. *Pain*, 118:92-96.
2. Bahra A, May A, Goadsby PJ. (2002) Cluster headache: a prospective clinical study with diagnostic implications. *Neurology* 58: 354-61.
3. Bartsch T, Pinsker MO, Rasche D, Kinfe T, Hertel F, Diener HC, Tronnier V, Mehdorn HM, Volkmann J, Deuschl G, Krauss JK (2008): Hypothalamic deep brain stimulation for cluster headache: experience from a new multicase series. *Cephalalgia*, 28:285-295.
4. Boes C (2005) Differentiating paroxysmal hemicrania from cluster headache. *Cephalalgia* 25:241-243.
5. Bono G, Micieli G, Manzoni GC, Terzano MG, Covelli V, Sandrini G and Nappi G (1985). Chronobiological basis for the management of periodic headaches. In: Rose FC (Ed) *Migraine*, pp. 206-217. Basel: Karger.
6. Bussone G, Leone M, Peccarisi C, Micieli G, Granella F, Magri M, Manzoni GC, Nappi G (1990): Double blind comparison of lithium and verapamil in cluster headache prophylaxis. *Headache*, 30:411-417.
7. Buzzi MG, Formisano R. (2003) A patient with cluster headache responsive to indomethacin: any relationship with chronic paroxysmal hemicrania? *Cephalalgia*;23:401-4.
8. Camarda C, Camarda R, Monastero R. (2008) Chronic paroxysmal hemicrania and hemicrania continua responding to topiramate: two case reports. *Clin Neurol Neurosurg*; 110: 88-91.
9. Carter DM (2004): Cluster headache mimics. *Curr Pain Headache Rep*, 8:133-139.
10. Cittadini E, Matharu MS, Goadsby PJ. (2008) Paroxysmal hemicrania: a prospective clinical study of 31 cases. *Brain*; 131: 1142-55.
11. Cohen AS, Goadsby PJ. (2007) Paroxysmal hemicrania responding to topiramate. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*; 78: 96-97.
12. Cohen AS, Matharu MS, Goadsby PJ (2006): Short-lasting unilateral neuralgiform headache attacks with conjunctival injection and tearing (SUNCT) or cranial autonomic features (SUNA) – a prospective clinical study of SUNCT and SUNA. *Brain*. 129:2746- 2760.
13. Couturier EG, Hering R, Steiner TJ. (1991) The first report of cluster headache in identical twins. *Neurology*; 41: 761.
14. D'Alessandro R, Gamberini G, Benassi G, Morganti G, Cortelli P, Lugaresi E. (1986) Cluster Headache in the Republic of San Marino. *Cephalalgia*. 6: 159-62.
15. Dexter JD and Weitzman ED (1970). The relationship of nocturnal headaches to sleep stage patterns. *Neurology (Minneapolis)* 20: 513-518.
16. Donnet A, Lanteri-Minet M, Guegan-Massardier E, Mick G, Fabre N, Geraud G, Lucas C, Navez M, Valade D (2007): Chronic cluster headache: a French clinical descriptive study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 78:1354-1358.
17. Dousset V, Henry P. (2000) Épidémiologie des céphalées. *Rev Neurol (Paris)*; 156 (suppl 4): 24-29.
18. Eadle MJ, Sutherland JM. (1996) Migrainous neuralgia. *Med J Aust*; 1: 1053-57.
19. El Amrani M, Ducros A, Boulan P, et al. (2002) Familial cluster headache: a series of 186 index patients. *Headache*; 42: 974-77.
20. Ekbom K. (1970) A clinical comparison of cluster headache and migraine. *Acta Neurol Scand*; 46 (suppl 41):1-48.
21. Ekbom K (1987). Pathogenesis of cluster headache. In: Blau N (Ed), *Migraine*, pp. 433-448. London: Chapman and Hall.
22. Ekbom K. (1990) Evaluation of clinical criteria for cluster headache with special reference to the classification of the International Headache Society. *Cephalalgia*; 10: 195-97.
23. Ekbom K, Ahlborg B, Schele R. (1978) Prevalence of migraine and cluster headache in Swedish men of 18. *Headache* 18: 9-19.
24. Ekbom K, Svensson DA, Traff H, Waldenlind E. (2002) Age at onset and sex ratio in cluster headache: observations over three decades. *Cephalalgia*; 22: 94-100.
25. Evers S, Fischera M, May A, Berger K (2007): Prevalence of cluster headache in Germany: results of the epidemiological DMKG study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 78:1289-1290.
26. Evers S, Frese A, Majewski A, Albrecht O, Husstedt IW (2002). Age of onset in cluster headache: the clinical spectrum (three case reports). *Cephalalgia*; 22: 160-62.
27. Evers S, Husstedt IW. (1996) Alternatives in drug treatment of chronic paroxysmal hemicrania. *Headache*; 36: 429-32.
28. Favier I, van Vliet JA, Roon KI, Witteveen RJ, Verschuuren JJ, Ferrari MD, Haan J (2007): Trigeminal autonomic cephalgias due to structural lesions: a review of 31 cases. *Arch Neurol* 2007, 64:25-31.
29. Fogan L (1985): Treatment of cluster headache. A double-blind comparison of oxygen v air inhalation. *Arch Neurol* 1985:362- 363.
30. Fuad F, Jones NS. (2002) Paroxysmal hemicrania and cluster headache: two discrete entities or is there an overlap? *Clin Otolaryngol Allied Sci.*;27(6):472-9.
31. Garrido C, Tuna A, Ramos S, Temudo T (2001): [Cluster headache in a 3 year old child]. *Rev Neurol*, 33:732-735.
32. Goadsby PJ. (2002) Pathophysiology of cluster headache: a trigeminal autonomic cephalgia. *The Lancet Neurology*; 1: 251-57.

33. Goadsby P, Lipton R (1997): A review of paroxysmal hemicranias, SUNCT syndrome, and other short lasting headaches with autonomic features, including new cases. *Brain*: 193-209.
34. Graham JR (1975): Some clinical and theoretical aspects of cluster headache. In Saxena PR (ed): *Migraine and Related Headaches*. Rotterdam, Erasmus Universiteit, pp 27-40.

35. Katsarava Z, Obermann M, Yoon MS, Dommes P, Kuznetsova J, Weimar C, Diener HC (2007): Prevalence of cluster headache in a population-based sample in Germany. *Cephalalgia*, 27:1014-1019.
36. Khoury MJ, Beaty TH, Liang K-Y. (1988) Can familial aggregation of diseases be explained by familial aggregation of environmental risk factors? *Am J Epidemiol*; 127: 674-83.
37. Kudrow L. (1980) Cluster headache, mechanism and management. 1st edition. New York: Oxford University Press.
38. Kudrow L (1981): Response of cluster headache attacks to oxygen inhalation. *Headache* 1981:1-4.
39. Kudrow L (1987): The cyclic relationship of natural illumination to cluster period frequency. *Cephalalgia*, 7(Suppl 6):76-78.
40. Kudrow L, Kudrow DB. (1994) Inheritance of cluster headache and its possible link to migraine. *Headache*; 34: 400-07.
41. Lampl C (2002). Childhood-onset cluster headache. *Pediatr Neurol*; 27: 138-40.
42. Leone M, Bussone G. (1993) A review of hormonal findings in cluster headache. Evidence for hypothalamic involvement. *Cephalalgia*;13(5):309-17.
43. Leone M, Bussone G. (2009) Pathophysiology of trigeminal autonomic cephalalgias. *Lancet Neurol*; 8: 755–64.
44. Leone M, D'Amico D, Frediani F, Moschiano F, Grazi L, Attanasio A, Bussone G (2000): Verapamil in the prophylaxis of episodic cluster headache: a double-blind study versus placebo. *Neurology* 2000:1382-1385.
45. Leone M, Dodick D, Rigamonti A, D'Amico D, Grazi L, Mea E, Bussone G (2003): Topiramate in cluster headache prophylaxis: an open trial. *Cephalalgia*, 23:1001-1002.
46. Leone M, Franzini A, Bussone G (2001): Stereotactic stimulation of posterior hypothalamic gray matter in a patient with intractable cluster headache. *N Engl J Med*:1428-1429.
47. Leone M, Franzini A, Broggi G, Bussone G (2003): Hypothalamic deep brain stimulation for intractable chronic cluster headache: a 3-year follow-up. *Neurol Sci*, 24(Suppl 2):S143-145.
48. Leone M, Franzini A, Broggi G, Bussone G (2006): Hypothalamic stimulation for intractable cluster headache: long-term experience. *Neurology*, 67:150-152.
49. Leone M, Rigamonti A, Bussone G. (2002) Cluster headache sine headache: two new cases in one family. *Cephalalgia*; 22: 12- 4.
50. Leone M, Franzini A, Broggi G, May A, Bussone G. (2004) Long-term follow up of bilateral hypothalamic stimulation for intractable cluster headache. *Brain*; 127: 2259–64.
51. Leone M, Franzini A, D'Andrea G, Broggi G, Casucci G, Bussone G. (2005) Deep brain stimulation to relieve severe drug- resistant SUNCT. *Ann Neurol*; 57: 924–27.
52. Leone M, Russell MB, Rigamonti A, et al. (2001) Familial risk of cluster headache: a study of Italian families. *Neurology*; 56: 1233-36.
53. Leroux E, Ducros A (2008). Cluster headache. *Orphanet Journal of rare diseases*; 3:20.
54. Lyons MK, Dodick DW, Evidente VG. (2008) Responsiveness of short-lasting unilateral neuralgiform headache with conjunctival injection and tearing to hypothalamic deep brain stimulation. *J Neurosurg*;26: 1–3.
55. Manzoni GC (1997): Male preponderance of cluster headache is progressively decreasing over the years. *Headache*, 37:588- 589.
56. Manzoni GC. (1999) Cluster headache and lifestyle: remarks on a population of 374 male patients. *Cephalalgia*; 19: 88-94.
57. Manzoni GC, Terzano MG, Bono G, Micieli G, Martucci N, Nappi G. (1983) Cluster headache – clinical findings in 180 patients. *Cephalalgia*; 3: 21-30.
58. Martins I, Gouveia R, Antunes J. (2005) Double dissociation between autonomic symptoms and pain in cluster headache. *Cephalalgia*; 25: 398–400.
59. Matharu MS, Cohen AS, Boes CJ, Goadsby PJ. (2003) Short-lasting unilateral neuralgiform headache with conjunctival injection and tearing syndrome: a review. *Curr Pain Headache Rep*;7: 308–18.
60. May A, Bahra A, Buchel C, Frackowiak RS, Goadsby PJ. (1998) Hypothalamic activation in cluster headache attacks. *Lancet*; 352: 275–78.
61. McGeeney BE (2003): Topiramate in the treatment of cluster headache. *Curr Pain Headache Rep*, 7:135-138.
62. Narbone MC, Gangemi S, Abbate M. (2005) A case of SUNCT syndrome responsive to verapamil. *Cephalalgia*; 25: 476–78.
63. Olesen J et al. (2004) The International Classification of Headache Disorders 2nd Edition (ICHD-II). International Headache Society.
64. Pascual J, Quijano J. (1998) A case of chronic paroxysmal hemicrania responding to subcutaneous sumatriptan. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*; 65: 407.
65. Pereira Monteiro JM. (1995) Cefaleias: Estudo Epidemiológico e Clínico de uma População Urbana. Porto.
66. Pfaffenrath V, Pöllmann W, Rüter E, Lund R and Hajak G (1986). Onset of nocturnal attacks of chronic cluster headache in relation to sleep stages. *Acta Neurol Scand* 73: 403-407.
67. Pinsker MO, Bartsch T, Falk D, Volkmann J, Herzog J, Steigerwald F, Diener HC, Deuschl G, Mehdorn M (2008): Failure of deep brain stimulation of the posterior inferior hypothalamus in chronic cluster headache – report of two cases and review of the literature. *Zentralbl Neurochir*, 69:76-79.

68. Prakash S, Dholakia SY, Shah KA. (2008) A patient with chronic cluster headache responsive to high-dose indomethacin: is there an overlap with chronic paroxysmal hemicrania? *Cephalalgia*; 28: 778–81.
69. Reik L Jr. (1987) Cluster headache after head injury. *Headache*; 27: 509-10.
70. Reilly D (1998): Lithium vs placebo in cluster headache. *Cephalalgia*, 18:1.
71. Roberge C, Bouchard JP, Simard D, Gagne R. (1992) Cluster headache in twins. *Neurology*; 42: 1255-56.
 72. Rossi P, Cesarino F, Faroni J, et al. (2003) SUNCT syndrome successfully treated with topiramate: case reports. *Cephalalgia*; 23: 998–1000.
 73. Russell M, Andersson GB. (1995) Clinical intra- und interfamilial variability of cluster headache. *Eur J Neurol*; 1: 253–57.
 74. Russell MB. (1997) Genetic epidemiology of migraine and cluster headache. *Cephalalgia*; 17: 683-71.
 75. Russell MB. (2004) Epidemiology and genetics of cluster headache. *Lancet Neurol*; 3: 279-83.
 76. Russell MB, Andersson PG, Thomsen LL. (1995) Familial occurrence of cluster headache. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*; 58: 341-43.
 77. Salvesen R. (2000) Cluster headache sine headache: case report. *Neurology*; 55: 451.
 78. Schoenen J, Di Clemente L, Vandenheede M, Fumal A, De Pasqua V, Mouchamps M, Remacle JM, de Noordhout AM (2005): Hypothalamic stimulation in chronic cluster headache: a pilot study of efficacy and mode of action. *Brain*, 128:940-947.
 79. Shabbir N, McAbee G. (1994) Adolescent chronic paroxysmal hemicrania responsive to verapamil monotherapy. *Headache*; 34: 209–10.
 80. Sjaastad O, Bakkeiteig LS. (2003) Cluster headache prevalence. Vaga study of headache epidemiology. *Cephalalgia* 23: 528-33.
 81. Sjaastad O, Salvesen R. (1986) Cluster headache: are we only seeing the tip of the iceberg? *Cephalalgia*; 6: 127-29.
 82. Sjaastad O, Shen JM, Stovner LJ, Elsas T. (1993) Cluster headache in identical twins. *Headache*; 33:214-17.
 83. Sjöstrand C, Russell MB, Ekblom K, Hillert J, Waldenlind E. (2005) Familial cluster headache. Is atypical cluster headache in family members part of the clinical spectrum? *Cephalalgia*; 25(11):1068-77.
 84. Sprenger T, Boecker H, Toelle TR, Bussone G, May A, Leone M. (2004) Specific hypothalamic activation during a spontaneous cluster headache attack. *Neurology*; 3: 516–17.
 85. Steiner T, Hering R, Couturier E, Davies P, Whitmarsh T (1997): Doubleblind placebo-controlled trial of lithium in episodic cluster headache. *Cephalalgia*; 673-675.
 86. Swanson JW, Yanagihara T, Stang PE, et al. (1994) Incidence of cluster headaches: a population-based study in Olmsted County, Minnesota. *Neurology*; 44: 433-37.
 87. Tekle-Haimanot R, Seraw B, Forsgren L, Ekblom K, Ekstedt J. (1995) Migraine, chronic tension-type headache, and cluster headache in an Ethiopian rural community. *Cephalalgia*; 15: 449-50.
 88. The International Classification of Headache Disorders (2004). *Cephalalgia* 2nd edition, 24 (Suppl I): 9-160.
 89. Tomita M, Suzuki N, Igarashi H, Endo M, Sakai F. (2002) Evidence against strong correlation between chest symptoms and ischemic coronary changes after subcutaneous sumatriptan injections. *Intern Med*; 41: 599-600.
 90. Tonon C, Guttman S, Volpini M, Naccarato S, Cortelli P, D'Alessandro R. (2002) Prevalence and incidence of cluster headache in the Republic of San Marino. *Neurology*; 58: 1407-09.
 91. Torelli P, Cologno D, Cademartiri C, Manzoni GC. (2001) Application of the International Headache Society classification criteria in 652 cluster headache patients. *Cephalalgia*; 21: 145–50.
 92. Torelli P, Manzoni GC (2003): Pain and behaviour in cluster headache. A prospective study and review of the literature. *Funct Neurol*, 18:205-210.
 93. Torelli P, Beghi E, Manzoni GC. (2005) Cluster headache prevalence in the Italian general population. *Neurology*; 8; 64: 469- 474.
 94. The Sumatriptan Cluster Headache Study Group. (1991) Treatment of acute cluster headache with sumatriptan. *N Engl J Med* 1991;322-326.
 95. Turkewitz LJ, Wirth O, Dawson GA, Casaly JS. (1992) Cluster headache following head injury: a case report and review of the literature. *Headache*; 32: 504-06.
 96. Waldenlind E, Gustafsson SA, Ekblom K, Wetterberg L. (1987) Circadian secretion of cortisol and melatonin in cluster headache during active cluster periods and remission. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*; 50:207–13.
 97. Wheeler SD, Carrazana EJ. (2001) Delayed diagnosis of cluster headache in Afro-American women. *J Natl Med Assoc*; 93: 31- 36.
 98. Zhao F, Tsay J, Cheng W, et al. Epidemiology of migraine (1988): a survey in 21 provinces of the People's Republic of China, 1985. *Headache*; 28: 558-565.
 99. Zidverc-Trajkovic J, Pavlovic AM, Mijajlovic M, Sternic N, Kostic VS. (2005) Cluster headache and paroxysmal hemicrania: differential diagnosis. *Cephalalgia*; 25:244–8.