

Cefaleia em Salvas: O Advento de Novas Terapêuticas

Cluster Headache: New Therapies in the Horizon

José M. Pereira Monteiro^{1,2,3}

Autor Correspondente/Corresponding Author:

José M. Pereira Monteiro [jmpereiramonteiro@gmail.com]
Avenida Meneres, 234, BL2, 4ºFE, 4450-189 Matosinhos, Portugal
ORCID ID: 0000-0001-8846-0754

RESUMO

A cefaleia em salvas é uma das situações mais dolorosas que afetam o ser humano. A sua etiologia é desconhecida e a sua patogenia insuficientemente conhecida. A curta duração, a severidade e a incapacidade associada às crises requerem tratamentos de rápida ação para abortar as crises e o tratamento preventivo de novos surtos. A inalação de oxigénio e o sumatriptano injetável são os tratamentos agudos mais eficazes. Estão disponíveis diversos tratamentos preventivos, contudo, a confirmação da sua eficácia e segurança carece de evidência robusta, sendo o mais eficaz o verapamilo, mas em doentes com formas severas, crónicas e refratárias podem ser ineficazes. Nesses casos torna-se necessário recorrer a processos cirúrgicos que também não têm evidência robusta de eficácia e têm riscos adicionais, potencialmente graves. O advento de anticorpos monoclonais contra o peptídeo relacionado ao gene da calcitonina (CGRP - *calcitonin gene related peptid*), que está elevado durante as crises de cefaleia em salvas, e em que um dos fármacos (galcanezumab) já demonstrou eficácia e segurança em estudos controlados no tratamento da cefaleia em salvas, constitui uma nova esperança para o tratamento destes doentes.

PALAVRAS-CHAVE: Anticorpos Monoclonais; Cefaleia em Salvas/tratamento; Oxigénio; Peptídeo Relacionado com Gene de Calcitonina; Sumatriptano

1. Investigador Clínico do Instituto de Investigação e Inovação em Saúde (I3S), da Universidade do Porto, Porto, Portugal. 2. Professor Catedrático Jubilado de Neurologia da Universidade do Porto, Porto, Portugal. 3. Consultor Sénior de Neurologia do Hospital e Instituto CUF Porto, Porto, Portugal.

Recebido/Received: 20/10/2019 - Aceite/Accepted: 08/12/2019 - Publicado/Published: 31/12/2019

© Autor (es) (ou seu (s) empregador (es)) 2019. Reutilização permitida de acordo com CC BY-NC. Nenhuma reutilização comercial. © Author(s) (or their employer(s)) 2019. Re-use permitted under CC BY-NC. No commercial re-use.

ABSTRACT

Cluster headache (CH) is one of the most painful syndromes known to man. Its etiology is still unknown, and its pathogenesis is also not well known. The brief duration and severity of the attacks command the use of fast acting pain relievers and treatment to prevent further attacks. Oxygen inhalation and injectable sumatriptan are the most effective acute treatments. Several preventive drugs are available, but verapamil is the best one, however, the scientific evidence of the efficacy and tolerability of preventive drugs is poor, and they may become ineffective, especially in those who develop chronic cluster headache.

Surgical procedures for the chronic refractory form of the disorder should then be contemplated however, the scientific evidence for its efficacy and tolerability is also poor and they have additional potentially severe risks.

With the happening of monoclonal antibodies against the calcitonin gene related peptid (CGRP), that is increased during the attacks, one of them, namely galcanezumab, proved on controlled trials efficacy and tolerability to treat cluster headache, and it is a new hope for the treatment of those patients.

KEYWORDS: Antibodies, Monoclonal; Calcitonin Gene-Related Peptide; Cluster Headache/drug therapy; Oxygen; Sumatriptan

INTRODUÇÃO

A cefaleia em salvas (CS) é uma variedade clínica de cefaleias primárias, isto é, sem causa subjacente conhecida. Codificada como G44.0 na Classificação Internacional de Doenças da Organização Mundial de Saúde (CID-10)¹ e pela Sociedade Internacional de Cefaleias, que na sua última versão da Classificação Internacional de Cefaleias, a ICHD-3 de janeiro de 2018² traduzida para português e publicada pela Sociedade Portuguesa de Cefaleias na revista Sinapse,³ que a descreve como uma dor severa, estritamente unilateral, orbitária, supraorbitária, temporal ou qualquer combinação destes locais, durando 15-180 minutos, ocorrendo desde uma vez em cada 2 dias até 8 vezes por dia. A dor está associada a hiperemia conjuntival ipsilateral, lacrimejo, congestão nasal, rinorreia, sudorese da região frontal e da face, miose, ptose e/ou edema da pálpebra, e/ou inquietude ou agitação. Classifica-a no grupo das cefaleias trigémino-autonómicas e admite a existência das seguintes variedades^{2,3}: cefaleia em salvas episódica quando as crises ocorrem em períodos que duram de sete dias a um ano, separados por períodos livres de dor de pelo menos três meses e cefaleia em salvas crónica quando as crises ocorrem, durante mais de um ano sem remissão ou com remissão por períodos de duração inferior a três meses.

O objetivo do trabalho é apresentar os conceitos atuais sobre a fisiopatogenia e clínica da cefaleia em salvas e analisar as terapêuticas tradicionais disponíveis assim como as novas terapêuticas preventivas específicas e suas implicações clínicas.

EPIDEMIOLOGIA

Ocorre em 0,1% a 0,4% da população mundial,^{4,5} afetando os homens duas a três vezes mais do que as mulheres. Pode ter início em qualquer idade, mas predomina na idade adulta entre os 20 e os 50 anos.

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS**SINTOMAS E SINAIS**

A dor de localização predominantemente orbitária ou periorbitária, estritamente unilateral, em cada surto, é descrita como excruciante, de extrema intensidade, muito difícil de suportar, durando de 15 a 180 minutos, embora a maior parte dure menos de uma hora e ocorrem uma ou mais vezes de dia ou de noite durante períodos de tempo de duração variável, geralmente durante semanas (salvas). Acompanha-se de edema e ptose palpebral (síndrome de Horner), hiperemia conjuntival e lacrimejo, rinorreia e congestão nasal, rubor e sudorese facial ipsilaterais à dor. Ocorrem a qualquer hora do dia ou da noite, mas predominantemente de noite e geralmente à mesma hora despertando o doente. Os acessos dolorosos têm tendência periódica surgindo predominantemente na primavera e no outono.⁵⁻⁶

DIAGNÓSTICO

O diagnóstico da cefaleia em salvas é clínico e baseia-se no cumprimento dos critérios de diagnóstico inseridos na ICHD-3 com o código 3.1 e que são os seguintes^{2,3}:

- A. Pelo menos cinco crises preenchendo os critérios de B a D;

B. Dor severa ou muito severa, unilateral, supraorbitária e/ou temporal com duração de 15-180 minutos (quando não tratada);

C. Um dos dois ou ambos os seguintes:

1. Pelo menos um dos seguintes sintomas ou sinais ipsilaterais à cefaleia:

- a) hiperemia da conjuntiva e/ou lacrimejo
- b) congestão nasal/ou rinorreia
- c) edema da pálpebra
- d) sudorese da face e da região frontal
- e) miose e/ou ptose palpebral

2. Sensação de inquietude ou agitação

D. As crises têm uma frequência de uma, em dias alternados, a oito por dia;

E. Não melhor explicada por outro diagnóstico da ICHD-3.

Sendo a sua subdivisão nas variedades episódica ou crônica sujeita ao cumprimento dos seguintes critérios adicionais:

CEFALEIA EM SALVAS EPISÓDICA

A. Crises que cumprem os critérios 3.1. Cefaleia em salvas e que ocorram por episódios (salvas);

B. Pelo menos dois períodos com duração de sete dias a um ano (quando não tratados) e separados por períodos de remissão livres de dor ≥ 3 meses.

CEFALEIA EM SALVAS CRÔNICA

A. Crises que cumprem os critérios 3.1. Cefaleia em salvas e o critério B seguinte;

B. Que ocorram sem um período de remissão, ou com remissões com duração inferior a três meses, durante pelo menos um ano.

ETIOPATOGENIA

A sua etiologia permanece desconhecida admitindo-se como fatores patogénicos os seguintes: 1. Genéticos: pela elevada ocorrência familiar; 2. Disfunção hipotalâmica: a ocorrência repetida das crises à mesma hora do dia ou da noite sugere o envolvimento do hipotálamo onde se localizam as estruturas envolvidas no relógio biológico; 3. Hiperatividade neuronal sobretudo do sistema trigeminal durante a crise com vasodilatação secundária como por ex.: da artéria oftálmica como já foi demonstrado em estudos por ressonância magnética cranioencefálica (RM CE) em doentes durante uma crise.⁷⁻¹⁰ Disfunção autonómica ipsilateral à dor, do sistema simpático traduzido pela miose, ptose, enoftalmia

e sudorese facial e do parassimpático que se traduz por lacrimejo, congestão nasal e rinorreia.

TRATAMENTO

1. CRISE

A severidade da dor e a curta duração da crise requerem fármacos eficazes e de rápida ação.¹¹⁻¹³ O oxigénio a 100% por máscara de alto débito (7-15 L/minuto). Pensa-se que o oxigénio atue como neuromodulador afetando os níveis de neurotransmissores, desativando o arco reflexo trigémino-autonómico.

O sumatriptano injetável 6 mg (sc) tem evidência científica de classe A e é o mais eficaz. Os triptanos orais são pouco eficazes, mas o zolmitriptano nasal mostrou-se eficaz embora inferior ao sumatriptano subcutâneo.

A lidocaína intranasal a 4% é pouco eficaz, mas pode ser usada com tratamento adjuvante.

A corticoterapia de curta duração parece reduzir a duração dos surtos, embora careça de evidência científica robusta.

2. PREVENTIVO

Terminada a crise é importante evitar a crise seguinte pelo que deve ser iniciado o mais precocemente possível o tratamento farmacológico preventivo,¹⁴⁻²¹ embora nem sempre estejam suportados por evidência científica robusta.

FARMACOLÓGICO

O verapamilo demonstrou eficácia em estudos controlados contra placebo e ser equivalente ao lítio na cefaleia em salvas crónica.

O seu tratamento deve iniciar-se por 80 mgxd e ser regularmente controlado com eletrocardiograma (ECG) pelos seus efeitos adversos cardíacos, nomeadamente bradicardia e bloqueio A-V.

O lítio parece ser eficaz na prevenção da cefaleia em salvas na dose de 300 mg baseado em estudos controlados, mas mais eficaz na forma crónica embora com mais efeitos secundários, renais, hepáticos e tiroideus e menos eficaz do que o verapamilo.

O topiramato também se revelou eficaz no tratamento preventivo da cefaleia em salvas, mas sem conseguir a remissão total das crises, e o efeito reduz-se com o aumento da dose surgindo efeitos secundários como a perda de apetite e de peso, perturbações sensitivas distais e cognitivas estando contraindicado no caso de história prévia de litíase renal.

O valproato de sódio parece ser eficaz no controlo das crises de cefaleias em salvas, mas não há estudos controlados que o comprovem, admite-se que possa atuar bloqueando a inflamação neurogénica e tem como efeitos secundários, tremores, aumento de peso, alopecia, trombocitopenia, disfunção hepática e pancreatite.

Outros fármacos como a gabapentina, o baclofeno, a capsaicina intranasal e a melatonina revelaram também ser eficazes em pequenos estudos pelo que podem também ser usados como terceira opção em doentes refratários aos tratamentos acima referidos.

Uma nova perspetiva terapêutica está aberta com a introdução dos anticorpos monoclonais contra o peptídeo relacionado ao gene da calcitonina (CGRP - *calcitonin gene related peptid*), que está aumentado durante os períodos de crise da CS, havendo já evidência de eficácia e segurança do galcanezumab no tratamento da CS abrindo uma janela de esperança no tratamento futuro destes doentes.

Quando o doente não responde aos tratamentos considerados mais eficazes consideram-se refratários e se não respondem também aos fármacos de terceira linha restam apenas tratamentos invasivos, farmacológicos e não farmacológicos.

TRATAMENTOS INVASIVOS

Bloqueio anestésico do grande nervo occipital (GNO)

O bloqueio anestésico do GNO é eficaz no tratamento da cefaleia em salvas em cerca de 80% dos casos podendo a remissão durar 21 dias, em média. A injeção local adicional de esteroides aumenta a duração da remissão dos sintomas a qual pode durar entre 4 a 26 meses.

Toxina botulínica

A toxina botulínica mostrou-se eficaz em 25% de doentes com CS episódica e 33% com forma crónica após a administração de 50 UI de anatoxina botulínica A, contudo, a evidência é insuficiente para justificar o seu uso na CS.

Cirurgia ablativa

Está indicada nas formas crónicas refratárias e estritamente unilaterais. Vários métodos já foram utilizados, tais como a rizotomia do trigémeo com glicerol, a secção cirúrgica direta ou por radiofrequência da raiz do trigémeo podendo ocorrer como sequela uma anestesia dolorosa do trigémeo afetado. A microcirurgia descompressiva do trigémeo também pode ser eficaz, mas pode recidivar.

Neuroestimulação

A estimulação cerebral profunda hipotalâmica é provavelmente a intervenção mais promissora, podendo resultar em remissão total ou quase total dos sintomas, mas não está isenta de riscos incluindo morte por hemorragia cerebral.

Estimulação do nervo occipital é um método cirúrgico invasivo, mas não destrutivo que se tem revelado eficaz, mas com recidiva após a suspensão da estimulação por depleção da bateria com necessidade da sua substituição ou por deslocamento do eletrodo ou alternância do lado da dor para além dos riscos de infeção no local de implantação do eletrodo ou da bateria.

CONCLUSÃO

A cefaleia em salvas é uma afeção altamente incapacitante, frequentemente, não diagnosticada ou erradamente diagnosticada como enxaqueca ou outras algias faciais que requer tratamento específico apesar da falta de evidência robusta de eficácia da maior parte dos fármacos utilizados. Uma parte desenvolve formas crónicas em que os tratamentos convencionais se tornam ineficazes requerendo o uso de técnicas invasivas para controlo da situação clínica, mas que também não têm eficácia comprovada e não são isentos de riscos.

Dado o comprovado envolvimento do hipotálamo na patogenia desta afeção, a estimulação do hipotálamo seria a opção mais atraente, mas são necessários mais estudos para demonstrar a eficácia e segurança deste processo.

No entanto, a demonstração do aumento do CGRP durante as crises de CS sugere o envolvimento desta substância no desencadear das crises de CS, pelo que os anticorpos monoclonais contra o CGRP ou os seus receptores são fármacos promissores no tratamento desta incapacitante condição, havendo já uma demonstração de eficácia com o galcanezumab, o que permite criar uma enorme expectativa sobre um futuro promissor no tratamento desta afeção.

CONFLITOS DE INTERESSE: Consultor da Novartis-Farma e da Lilly.

FONTES DE FINANCIAMENTO: Este artigo insere-se na atividade do projeto de investigação PTDC/MEC-NEU/29486/2017 da FCT e na tarefa de divulgação científica.

PROVENIÊNCIA E REVISÃO POR PARES: Não comissionado; revisão externa por pares.

CONFLICTS OF INTEREST: Consultant at Novartis-Farma and Lilly.

FINANCIAL SUPPORT: This work is part of the research project activity PTDC/MEC-NEU/29486/2017 da FCT and in the task of scientific dissemination.

PROVENANCE AND PEER REVIEW: Not commissioned; externally peer reviewed.

REFERÊNCIAS

1. International Classification of Diseases 10th Revision. Geneva: World Health Organization; 2010.
2. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The international classification of headache disorders: 3rd edition (ICHD-3). *Cephalalgia*. 2018; 38:1-211.
3. Classificação Internacional de Cefaleias, 3^o Edição -2018. *Sinapse*. 2018;18:1-165.
4. Rasmussen BK. Epidemiology of cluster headache. In: Olesen J, Goadsby PJ, editors. *Cluster Headache and Related Conditions*. Oxford; Oxford University Press; 1999. p. 23-6.
5. Dodick DW, Rozen TD, Goadsby PJ, Silberstein SD. Cluster headache. *Cephalalgia*. 2000;14:87-803.
6. May A, Leone M. Update on cluster headache. *Curr Opin Neurol*. 2003;16:33340.
7. Goadsby PJ. Pathophysiology of cluster headache: a trigeminal autonomic cephalgia. *Lancet Neurol*. 2002;1:2517.
8. Goadsby PJ, Edvinsson L. Human in vivo evidence for trigeminovascular activation in cluster headache. Neuropeptide changes and effects of acute attacks therapies. *Brain*. 1994;117:427-34.
9. Hofman MA, Zhou IN, Swaab DF. Suprachiasmatic nucleus of the human brain: an immunocytochemical and morphometric analysis. *J Comp Neurol*. 1996;305:552-6.
10. Lodi R, Pierangeli G, Tonon C, Cevoli S, Testa C, Bivona G, et al. Study of hypothalamic metabolism in cluster headache by proton MR spectroscopy. *Neurology*. 2006;66:16246.
11. Beck E, Sieber WJ, Trejo R. Management of cluster headache. *Am Fam Physician*. 2005;71:71724.
12. Guideline] Biondi D, Mendes P. Treatment of primary headache: cluster headache. In: *Standards of care for headache diagnosis and treatment*. Chicago: National Headache Foundation; 2004.
13. Beithon J, Gallenberg M, Johnson K, et al. *Diagnosis and Treatment of Headache*. Institute for Clinical Systems Improvement. [Accessed: March 31 2019] Available at: <http://bit.ly/Headache0113>.
14. Stochino ME, Deidda A, Asuni C, Cherchi A, Manchia M, Del Zompo M. Evaluation of lithium response in episodic cluster headache: a retrospective case series. *Headache*. 2012;52:11715. doi: 10.1111/j.1526-4610.2012.02183.x.
15. Gantenbein AR, Lutz NJ, Riederer F, Sándor PS. Efficacy and safety of 121 injections of the greater occipital nerve in episodic and chronic cluster headache. *Cephalalgia*. 2012;32:6304. doi: 10.1177/0333102412443335.
16. Pageler L, Limmroth V. Oral triptans in the preventive management of cluster headache. *Curr Pain Headache Rep*. 2012;16:1804. doi: 10.1007/s11916-012-0251-5.
17. Mitsikostas DD, Edvinsson L, Jensen RH, Katsarava Z, Lampl C, Negro A, et al. Refractory chronic cluster headache: a consensus statement on clinical definition from the European Headache Federation. *J Headache Pain*. 2014;15:79. doi: 10.1186/1129-2377-15-79.
18. Ailani J, Young WB. The role of nerve blocks and botulinum toxin injections in the management of cluster headaches. *Curr Pain Headache Rep*. 2009;13:1647.
19. Narouze S, Kapural L, Casanova J, Mekhail N. Sphenopalatine ganglion radiofrequency ablation for the management of chronic cluster headache. *Headache*. 2009;49:5717. doi: 10.1111/j.1526-4610.2008.01226.x.
20. Kano H, Kondziolka D, Mathieu D, Stafford SL, Flannery TJ, Niranjan A, et al. Stereotactic radiosurgery for intractable cluster headache: an initial report from the North American Gamma Knife Consortium. *J Neurosurg*. 2011;114:173643. doi: 10.3171/2010.3.JNS091843.
21. Leone M, Franzini A, Broggi G, Bussone G. Hypothalamic stimulation for intractable cluster headache. *Neurology*. 2006;67:1502.