

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
FACULDADE DE MEDICINA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA: CIÊNCIAS MÉDICAS

LAURIZE PALMA HENDGES

**EPILEPSIA E CEFALÉIA:  
DIFERENÇAS ENTRE FAIXAS ETÁRIAS DE INÍCIO DA EPILEPSIA  
E ASPECTOS NEUROPEDIÁTRICOS**

Porto Alegre

2013

LAURIZE PALMA HENDGES

**EPILEPSIA E CEFALÉIA:  
DIFERENÇAS ENTRE FAIXAS ETÁRIAS DE INÍCIO DA EPILEPSIA  
E ASPECTOS NEUROPEDIÁTRICOS**

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas, UFRGS, como requisito para obtenção do título de Mestre.

Orientador: Prof. Dr. Marino Muxfeldt Bianchin

Porto Alegre

2013

*À minha família, que sempre esteve comigo nos  
momentos mais importantes da minha vida.*

*Ao meu noivo, Vinícius Bressan Zanette, que me incentiva  
a cada pequeno passo.*

## **AGRADECIMENTOS**

- Ao Prof. Dr. Marino Muxfeldt Bianchin, que foi fundamental para realização e conclusão do trabalho, me incentivando nos momentos mais difíceis.

- À Dra. Renata Gomes Londero, pela dedicação, pelo incentivo e pela ajuda para que o trabalho fosse concluído.

- À Dra. Angélica Dal Pizzol, pela ajuda na aplicação dos questionários.

- A todos os membros do Serviço de Neurologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, em especial, à Dra. Carolina Torres e ao Prof. Dr. José Augusto Bragatti, que serviram com fonte de conhecimento e inspiração.

- À Universidade Federal do Rio Grande do Sul, pela oportunidade de qualificação, e ao Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas, pela organização e estrutura que permitem a dezenas de profissionais da saúde alcançarem alto grau de qualificação todos os anos.

*“A mente que se abre a uma nova ideia jamais voltará a seu tamanho original”*

Albert Einstein

## RESUMO

Epilepsia e cefaleia são doenças neurológicas comuns. A epilepsia atinge cerca de 1% da população mundial, enquanto a cefaleia têm prevalência muito mais elevada, ocorrendo em 38-50% das pessoas. As duas condições dividem mecanismos fisiopatogênicos comuns. Relatos de cefaleia em pacientes neuropediátricos com epilepsia correm, mas são pouco estudados devido ao pequeno número de pacientes e dificuldade de diagnóstico de cefaleia nessa população. Nesse estudo avaliamos a prevalência e as características de cefaleia em pacientes com epilepsia focal de início na infância, na idade adulta e após os 50 anos de idade. Foram analisados 167 pacientes com epilepsia focal. Cento e vinte e cinco destes pacientes (74.8%) apresentaram cefaleia. No primeiro grupo, a idade de início da epilepsia variou de 0-17 anos, no segundo de 18-50 anos e no terceiro acima de 50 anos. Para cada paciente entrevistado, foi utilizado um questionário padronizado, verificando a existência de epilepsia e cefaleia, idade de início, frequência, intensidade, classificação e resposta ao tratamento. No nosso estudo, quanto mais precoce o início da epilepsia, maior a chance de do paciente ser refratário e de apresentar cefaleia. Todos os tipos de cefaleia foram mais comuns em pacientes que iniciaram ainda jovens com epilepsia. A cefaleia foi mais comum em mulheres que iniciaram com epilepsia até 50 anos. Após essa idade, a cefaleia em epilepsia foi mais frequentemente observada em pacientes masculinos. Quando a epilepsia iniciou na infância, a cefaleia ocorreu mais frequentemente associada às crises, sendo predominantemente observada no período pós-ictal e ocorrendo mais comumente na região occipital. Esses achados podem sugerir que ocorre maior sobreposição fisiopatológica entre epilepsia e cefaleia quando a epilepsia inicia na infância. No conjunto, nosso estudo demonstrou que a cefaleia observada em epilepsia tem características dependentes da idade de início das crises. Parece ocorrer uma sobreposição de mecanismos de doença entre cefaleia e epilepsia quando a epilepsia inicia na infância. Essa associação é menos observada quando a epilepsia ocorre após os 50 anos de idade, sugerindo diferentes mecanismos fisiopatogênicos para ocorrência da cefaleia em epilepsia, de acordo com a época de início da epilepsia.

**Palavras-chave:** Cefaléia. Epilepsia. Comorbidades em epilepsia. Mecanismos de doença.

## ABSTRACT

Epilepsy and headache are common neurological diseases. Epilepsy affects around 1% of the world population, while headache prevalence is much higher, occurring in 38-50% of people. Both conditions share mutual physiopathogenic mechanisms. Reports of headache in neuropsychiatric patients with epilepsy occur, but they are poorly studied due to the small number of patients and difficulty of headache diagnosis on this population. This study evaluated the prevalence and characteristics of headache in patients with focal epilepsy of childhood onset, adulthood and after 50 years old. We analyzed 167 patients with focal epilepsy. One hundred twenty five of those patients (74.8%) had headache. In the first group, the age at onset of epilepsy varied between 0-17 years; in the second group, from 18-50 years; and in the third group above 50 years. For each patient interviewed, a standardized survey was used to verify the occurrence of epilepsy and headache, the age at onset, frequency, intensity, classification and response to treatment. In this study, the earlier the onset of headache, the greater the chances of the patient is refractory and to present headache. All kinds of headache were more common in patients who started at a young age with epilepsy. Headache was more common in women who started until 50 years old with epilepsy. After this age, headache in epilepsy was more often observed in male patients. When epilepsy started at childhood, headache occurred more often related to the crises, being predominantly observed during post-ictal period and most commonly occurring in the occipital region. These findings may suggest that physiopathologic superposition between epilepsy and headache occurs more often at childhood. As a whole, the study demonstrated that the headache observed in epilepsy has characteristics dependent on the onset age of crises. There seems to be a superposition of disease mechanisms between headache and epilepsy when epilepsy starts during childhood. This association is less observed when epilepsy occurs after 50 years old, suggesting different physiopathogenic mechanisms for headache occurrence in epilepsy, according to the time of onset of epilepsy.

**Keywords:** Headache. Epilepsy. Comorbidities in epilepsy. Disease mechanisms.

## LISTA DE QUADROS

Quadro 1:	Síndromes Eletroclínicas e Outras Epilepsias.....	16
Quadro 2:	Classificação Internacional das Cefaleias.....	20
Quadro 3:	Classificação Internacional das Cefaleias: Migrânea.....	20
Quadro 4:	A aura entre migrânea e epilepsia.....	26

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Variáveis Clínicas e Demográficas de Acordo com Idade de Início da Epilepsia.....	36
Tabela 2 – Tipos de Cefaleia de Acordo com o Início da Epilepsia .....	37
Tabela 3 – Migrânea e Idade de Início da Epilepsia .....	38

## LISTA DE ABREVIATURAS

**DCA** – Depressão cortical alastrante

**EEG** – Eletroencefalograma

**GABA** – Ácido gama-aminobutírico

**HCPA** – Hospital de Clínicas de Porto Alegre

**IHS** – International Headache Society (Sociedade Internacional de Cefaleia)

**ILAE** – International League Against Epilepsy (Liga Internacional Contra a Epilepsia)

## SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO .....	11
2 REVISÃO DE LITERATURA .....	12
2.1 EPILEPSIA .....	12
<b>2.1.1 Epilepsia na Infância .....</b>	<b>14</b>
<b>2.1.2-Classificação das Crises e da Epilepsia .....</b>	<b>15</b>
<b>2.1.3 Síndromes Eletroclínicas.....</b>	<b>16</b>
2.2 CEFALEIA .....	17
<b>2.2.1 Cefaleia na Infância .....</b>	<b>18</b>
<b>2.2.2 Classificação Internacional das Cefaleias .....</b>	<b>19</b>
<b>2.2.3 Fisiopatologia da Migrânea .....</b>	<b>21</b>
<b>2.2.4 Cefaleia Tensional .....</b>	<b>21</b>
2.3 CEFALEIA E EPILEPSIA .....	23
<b>2.3.1 Cefaleia e Epilepsia nas Crianças.....</b>	<b>27</b>
<b>2.3.2 Hiperexcitabilidade.....</b>	<b>29</b>
<b>2.3.3 Aspectos Genéticos .....</b>	<b>30</b>
<b>2.3.4 Papel do Glutamato.....</b>	<b>30</b>
<b>2.3.5 Canalopatias .....</b>	<b>30</b>
2.4 TRATAMENTO DA EPILEPSIA E CEFALEIA.....	31
3 OBJETIVOS .....	32
4 PACIENTES E MÉTODOS .....	33
4.1 DELINEAMENTO .....	33
4.2 POPULAÇÃO DO ESTUDO.....	33
4.3 VARIÁVEIS EM ESTUDO .....	33
4.4 DETECÇÃO DAS VARIÁVEIS EM ESTUDO .....	34
4.5 ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	34
4.6 ÉTICA.....	34
5 RESULTADOS .....	35
6 CONCLUSÕES .....	39
REFERÊNCIAS .....	41
ANEXO A – Questionário Aplicado .....	44

## 1 INTRODUÇÃO

A associação entre cefaleia e epilepsia ocorre com frequência, mas é complexa e pouco compreendida. Essas condições dividem vários mecanismos fisiopatológicos que envolvem neurotransmissores e disfunção de canais iônicos que vêm sendo elucidadas paulatinamente.

Nesse trabalho, procuramos estudar a prevalência e as características da cefaleia em pacientes com epilepsia focal em diferentes faixas etárias. Esperamos que nossos achados possam ajudar a definir características clínicas da associação entre epilepsia e cefaleia, contribuindo para o entendimento dessas duas condições quando ocorrem em comorbidade.

## 2 REVISÃO DE LITERATURA

### 2.1 EPILEPSIA

A epilepsia é uma doença neurológica que vem sendo estudada desde a Antiguidade. É uma doença crônica, caracterizada pela recorrência de crises convulsivas. Apresenta prevalência de 0,5-1,5% na população, aumentando nos extremos da vida, na infância e em idosos. A palavra epilepsia deriva do grego epi+lambanein, que significa de fora+agarrar, dando a ideia de que o indivíduo é atacado, agarrado por algo que vem de fora, como a ira dos deuses. A evolução foi para a palavra epilepsis (grego) e daí para a forma latina da palavra, epilepsia.<sup>(1)</sup>

Na Antiguidade, os povos davam uma explicação religiosa para essa. Não se sabe quando data a primeira descrição de crises convulsivas, mas, provavelmente, de 2.000 a 3.000 a.C., sendo atribuída a descoberta aos sumérios. Essa patologia já foi associada a possessões divinas na Grécia Antiga e a possessões demoníacas, como na Idade Média. Hipócrates foi o primeiro estudioso a tratar essa doença de forma racional, referindo-se a essa como uma disfunção do cérebro.

Os pesquisadores considerados introdutores dos conceitos modernos sobre epilepsia foram John Hughlings Jackson, que caracterizou crise epiléptica como evento desencadeado por descarga elétrica, excessiva e súbita proveniente do córtex cerebral; e William Richard Gowers, que contribuiu para enriquecer os dados sobre as características clínicas de várias formas de epilepsia, sendo ele um dos primeiros a formular conceitos relativos ao tratamento e prognóstico.

Um outro marco na história da epileptologia foi o primeiro tratamento cirúrgico para epilepsia por Victor Horsley que, em 1886, ressecou o córtex adjacente a uma fratura com afundamento de crânio e fez ceder as crises de um paciente com crises motoras focais. O tratamento cirúrgico atual para epilepsia, contudo, veio com Wilder Penfield e Herbert Jasper, em Montreal, no início dos anos 50. Inovações no tratamento clínico iniciaram com o uso do fenobarbital, em 1912, por A. Hauptmann, com a invenção do Eletroencefalograma por Hans Berger em 1929, e a descoberta da fenitoína por Houston Merritt e Tracey Putman em 1937.<sup>(2)</sup>

Na Era Moderna, a compreensão sobre a epilepsia aumentou enormemente devido a vários fatores. Entre eles, temos um maior número de pesquisa sobre epidemiologia, avanços na classificação das síndrome das crises epiléticas, introdução de métodos de investigação mais sensíveis, aprimoramento do tratamento medicamentoso e cirúrgico, e um crescente conhecimento dos mecanismos moleculares.<sup>(1)</sup> Atualmente, o conceito de epilepsia não se aplica à doença específica ou à síndrome única, mas sim, a um grupo de condições neurológicas diversas que tem como característica comum a presença de crises epiléticas recorrentes não provocadas.

Descargas neuronais excessivas e síncronas que caracterizam o fenômeno epilético podem se originar do envolvimento de amplas áreas de ambos os hemisférios cerebrais (sendo, por este motivo, designadas epilepsias generalizadas) ou apenas de parte de um hemisfério cerebral (epilepsias focais).

Estudos mundiais sobre a incidência da epilepsia demonstram faixa ampla de variação, de 11/1000.000 a 134/100.000, variação esta decorrente dos diferentes critérios metodológicos utilizados, sistemas de classificação distintos e a identificação inadequada dos casos. A prevalência varia 0,5% a 1,5% da população. Aproximadamente 3,0% da população irá apresentar crises convulsivas em um momento da vida.

Hauser *et al.* demonstraram que as principais causas da epilepsia são malformação vascular (13,2%), distúrbios do desenvolvimento cortical (5,5%), traumatismo cranioencefálico (4,1%), infecção (2,6%), doenças degenerativas e outras (0,5%). Entretanto, 68,7% dos casos não terão causa estrutural identificável.<sup>(3)</sup>

O reconhecimento do prognóstico dos pacientes com epilepsia é fundamental para conduta terapêutica, e vai depender de fatores etários, estruturais, etiológicos, tipos de crises e eletroencefalograma, principalmente em crianças.

### 2.1.1 Epilepsia na Infância

A incidência de epilepsia nos primeiros anos de vida é alta, alcançando pico no primeiro ano e permanecendo elevada durante todo o período de lactente e pré-escolar.<sup>(4)</sup> Nessa fase, as epilepsias apresentam características especiais em relação à etiologia, ao tipo de crise, às manifestações eletroencefalográficas e às respostas às drogas anticonvulsivantes (DAE). Estas diferenças estão relacionadas à imaturidade do sistema nervoso central (SNC).

Quanto à semiologia, as crises, predominantemente, são focais, mesmo na vigência de distúrbios sistêmicos, tais como alterações metabólicas ou sepse. A expressão limitada das crises generalizadas, nesta faixa etária, pode estar relacionada à imaturidade de determinadas áreas, como o córtex frontal.

Em relação à etiologia, há predomínio das epilepsias sintomáticas no neonato e no lactente. As lesões, geralmente, são extensas, como as decorrentes de quadros hipóxicos ou de distúrbios do desenvolvimento cortical.<sup>(5)</sup>

Outra alteração observada é a resposta diferenciada às DAE, que são eficazes no adulto, porém de valor limitado no tratamento da epilepsia em neonatos e lactentes, como ocorre com os benzodiazepínicos, cuja a eficácia limitada pode ser atribuída ao papel dos receptores GABA nessa faixa etária.

É conhecido que, nos primeiros anos de vida, os desenvolvimentos dendrítico, sináptico e da mielina estão ocorrendo, e que o número de sinapses aumenta rapidamente.<sup>(4)</sup> Há evidências que as sinapses funcionais se estabilizam, enquanto as demais desaparecem, o que constitui uma das bases de plasticidade neural. Este desenvolvimento está relacionado a mudanças nos receptores e neurotransmissores excitatórios e inibitórios, o que induz à maior predisposição à epilepsia e resposta diferenciada às DAE.<sup>(5)</sup>

### 2.1.2-Classificação das Crises e da Epilepsia

Crises epilépticas generalizadas são conceituadas como crises que envolvem rapidamente e bilateralmente as redes neurais. Essas redes podem incluir estruturas corticais e subcorticais. Crises generalizadas podem ser assimétricas.<sup>(6)</sup>

Crises convulsivas focais são classificadas como originadas de redes limitadas a um hemisfério. Elas podem ser discretamente localizadas ou mais amplamente distribuídas. Para cada tipo de crise convulsiva, o início ictal é consistente de uma crise convulsiva para outra, podendo envolver o hemisfério contralateral. Em alguns casos, há mais de uma área acometida e mais de um tipo de crise, mas cada crise convulsiva individual tem um sítio consistente desde o início. Crises focais não se enquadram em nenhum conjunto reconhecido de classes naturais com base em qualquer compreensão atual dos mecanismos envolvidos.<sup>(7,6)</sup>

As seguintes alterações específicas para a classificação de 1981 das crises foram feitas em artigo publicado recentemente (2010) pela comissão da ILAE, publicadas na revista *Epilepsia*.<sup>(6)</sup>

1. Crises neonatais não são mais consideradas como entidades separadas. Crises em recém-nascidos podem ser classificadas no esquema proposto.
2. A subclassificação anterior de crises de ausência foi simplificada e alterada. Crises de ausência mioclônica e mioclonias palpebrais foram reconhecidas.
3. O termo “espasmos epilépticos” foi colocado em seu próprio grupo.
4. Para as crises focais, a distinção entre os diferentes tipos (por exemplo, parciais complexas e simples parcial) é eliminada. É importante, no entanto, reconhecer que perda de consciência/sem perda de consciência ou outros achados cognitivos, localização e progressão de eventos ictais podem ser de importância primária para evolução de pacientes individuais e para fins específicos, como, por exemplo,

diagnósticos diferencial de eventos não-epilépticos de eventos epilépticos, ensaios randomizados e cirurgias.

5. Mioclônica atônica (anteriormente chamado de "mioclônica astática"): convulsões são agora reconhecidas.

### 2.1.3 Síndromes Eletroclínicas

Uma síndrome eletroclínica é um complexo de características clínicas, sinais e sintomas que, juntas, definem um distúrbio clínico distinto e reconhecível. São doenças distintas e sua identificação é feita com base em uma idade típica de início, características específicas do EEG, tipo de crise, e, muitas vezes, outras características que, quando tomadas em conjunto, permitem um diagnóstico específico. As síndromes eletroclínicas atualmente reconhecidas são apresentadas no quadro abaixo:<sup>(6,8)</sup>

**Quadro 1:** Síndromes Eletroclínicas e Outras Epilepsias

<b>Síndromes Eletroclínicas de acordo com idade de início</b>
<b>Período Neonatal</b> Epilepsia neonatal benigna familiar Encefalopatia mioclônica precoce Síndrome de Ohtahara
<b>Primeira Infância</b> Epilepsia da infância com focos epilépticos migratórios Síndrome de West Epilepsia Mioclônica da primeira infância Epilepsia Benigna da Infância Síndrome de Dravet Encefalopatia mioclônica em doenças não progressivas
<b>Infância</b> Convulsão febril plus Síndrome de Panayiotopoulos Epilepsia com crises mioclônicas atônicas Epilepsia benigna com pontas centrotemporais Epilepsia frontal noturna autossômica dominante Epilepsia occipital com início na infância tardia Epilepsia com ausências mioclônicas Síndrome de Lennox-Gastaut Encefalopatia epiléptica com ponta-onda contínua durante o sono Síndrome de Laudau-Kleffner Epilepsia da ausência infantil
<b>Adolescentes/Adultos</b> Epilepsia de ausência juvenil Epilepsia mioclônica juvenil Epilepsia com crises tônico-clônicas sozinhas Epilepsia mioclônica progressiva Epilepsia autossômica dominante com achados auditivos Outras epilepsias do lobo temporal familiar

**Menos relacionadas com a idade**

Epilepsia focal familiar com foco variável (criança ou adulto)  
Epilepsia Reflexa

Fonte: Autora (2013)

**2.2 CEFALEIA**

Cefaleia é uma das doenças neurológicas mais comuns. Estima-se que 50% das pessoas apresentam cefaleia durante um determinado ano e 90% irão apresentar algum episódio de dor de cabeça ao longo da vida.<sup>(9)</sup>

A prevalência média estimada da migrânea é de cerca de 18%. A cefaleia tensional ocorre em um percentual mais elevado, chegando a atingir cerca de 52% dos pacientes. Mas somente cefaleias tensionais frequentes ou crônicas reduzem a capacidade funcional. Aproximadamente 3% da população apresenta cefaleia crônica, ou seja, com duração maior que 15 dias por mês.<sup>(9)</sup>

A migrânea acomete mais o sexo feminino, 2-3 mulheres para cada homem. Essa diferença entre os sexos inicia-se na puberdade, com as mulheres apresentando um risco 1,5 maior para desenvolver cefaleia e com risco 1,9 vezes maior de desenvolver migrânea quando comparadas a crianças e adolescentes do sexo masculino. A distribuição da cefaleia tensional é igual entre os sexos.

A história familiar de migrânea é um dos fatores de risco para o desenvolvimento dessa. Na migrânea hemiplégica familiar, a mutação em um único gene causa essa condição. As formas comuns de migrânea, com e sem aura, são condições genéticas complexas em que múltiplos polimorfismos genéticos determinam o “limiar para migrânea”.

A migrânea está associada a várias condições de comorbidade, como ansiedade, alergias, transtorno do humor e epilepsia.

A gravidade e o curso da migrânea são variáveis. A prevalência da migrânea é mais baixa nos extremos da vida, menos prevalente em crianças até a puberdade e após os 50 anos de idade. A idade de início precoce, os estressores psicossociais e comorbidades psiquiátricas estão relacionados com desfecho menos favorável.

Cerca de 90% dos migranosos têm alguma redução da capacidade funcional, sendo que metade fica incapacitada ou necessita ficar acamada durante as crises. Muitas evidências indicam que migrânea reduz a qualidade de vida. Parte dessa redução funcional está relacionada a condições de comorbidade que podem ser adequadamente tratadas.

### **2.2.1 Cefaleia na Infância**

A cefaleia (enxaqueca ou tensional) é frequente na população neuropediátrica, sendo um sério problema na prática clínica da infância e adolescência.<sup>(10,11)</sup> O manejo da cefaleia em crianças e adolescentes é bastante complicado devido a características específicas e distintas das crianças e dos adolescentes. A criança não é um “pequeno adulto” e muitas características individuais podem afetar a expressão da cefaleia. A prevalência da cefaleia entre escolares varia muito, ocorrendo em 5,9-82%, dependendo dos critérios de definição. A vasta maioria das cefaleias é primária e é classificada como enxaqueca ou tensional. A prevalência da cefaleia aumenta durante a infância, alcançando um pico entre 11 e 13 anos de idade em ambos os sexos. De acordo com estudos anteriores, aos 3 anos, a prevalência da cefaleia é 3-8%, aos 5 anos é de 19,5% e aos 7 anos é de 37-51,5%. Já entre os 7-15 anos, a prevalência da dor de cabeça varia bastante, ocorrendo em 26-82% dos indivíduos.

Os estudos anteriores baseados no relato dos pais parecem ser pouco confiáveis em crianças pequenas. Ainda um estudo anterior de base populacional mostrou que 36% dos pais de crianças com cefaleia desconhecem que essas possam apresentar cefaleia na infância.<sup>(10,11)</sup>

Uma avaliação completa da cefaleia em crianças e adolescentes é necessária para fazer o diagnóstico correto e iniciar tratamento. Essa avaliação deverá incluir história detalhada das crianças e dos adolescentes (incluindo observações de pais, professores e cuidadores), e deverá ser completada por exame físico geral e exame neurológico.

A gravidade da cefaleia em crianças deve ser quantificada utilizando uma escala de dor e escala visual analógica ou outros equivalentes conforme a idade e o nível cognitivo. Escalas combinadas são mais úteis do que uma escala individual.<sup>(12,13,10,14,15)</sup>

### **2.2.2 Classificação Internacional das Cefaleias**

A atual “Classificação Internacional das Cefaleias” foi elaborada pelo Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS), e publicada em 2004.<sup>(16)</sup>

Como regra geral, o sistema de classificação internacional das cefaleias (IHS) divide as cefaleias em primárias e secundárias. Nas cefaleias primárias, a dor de cabeça é considerada uma doença e não é atribuída a qualquer outra patologia. As cefaleias primárias incluem migrânea, cefaleia tensional, em salvas, cefalgias autonômicas e outras cefaleias primárias. Nas cefaleias secundárias, a dor de cabeça é um sintoma metabólico, estrutural identificável ou secundário a outra patologia.<sup>(16)</sup>

Em crianças e adolescentes, o início abrupto das cefaleias é mais frequentemente causada por infecção do trato respiratório superior com febre, por sinusite ou enxaqueca. Doenças graves, como tumores cerebrais ou hemorragias intracranianas, são incomuns e, quando presentes, são, geralmente, acompanhadas por sinais neurológicos, como papiledema, hemiparesia ou ataxia.

Estudos epidemiológicos e clínicos têm mostrado que a causa mais comum de cefaleia em crianças e adolescentes são migrânea e cefaleia tensional.<sup>(11)</sup>

No Quadros 2 e Quadro 3, apresentamos os subtipos principais de cefaleia, assim como os critérios diagnósticos para migrânea com aura e migrânea sem aura.<sup>(16)</sup>

**Quadro 2:** Classificação Internacional das Cefaleias

<b>Migrânea</b>
Cefaleia Tensional
Cefaleia em Salvas e outras Algias Trigeminais Autonômicas
Outras cefaleias Primárias
Cefaleias atribuídas a Trauma do Crânio ou Cervical
Cefaleias atribuídas a outros distúrbios vasculares cranianos ou cervicais
Cefaleia atribuída a outros distúrbios intracranianos não-vasculares
Cefaleia atribuída a uso de substâncias ou a sua abstinência
Cefaleia atribuída a uso de substâncias ou a sua abstinência
Cefaleia atribuída à infecção
Cefaleia atribuída a distúrbios de homeostase
Cefaleia atribuída a distúrbios do crânio, do pescoço, dos olhos, dos ouvidos, dos seios paranasais, dos dentes, da cavidade oral, ou de outras estruturas faciais ou craniana.
Cefaleia atribuída a distúrbio psiquiátrico
Neuralgias cranianas e causas centrais de dor facial
Outras Cefaleias, Neuralgias Cranianas, Dores Centrais ou Faciais Primárias

Fonte: Autora (2013)

**Quadro 3:** Classificação Internacional das Cefaleias: Migrânea

<b>Migrânea sem aura:</b>
A. Ao menos 5 crises preenchendo os critérios B-D:
B. crises de cefaleia durando 4-72 horas (se não tratada ou tratada sem sucesso)
C. Cefaleia com, ao menos, 2 das características abaixo: 1. localização unilateral; 2. pulsátil; 3. intensidade moderada a grave; 4. agravada ou desencadeada por atividade física usual (caminhar, subir escadas, etc.).
D. Durante a crise, ao menos, uma destas: 1. náuseas e/ou vômitos; 2. fono e fotofobia.
E. não atribuível a outras doenças.
<b>Migrânea com aura:</b>
A. Ao menos, 2 crises preenchendo os critérios B-D.
B. Aura consistindo em, ao menos, um dos seguintes, mas sem fraqueza muscular: 1. sintomas visuais positivos completamente reversíveis (exemplo: luzes piscantes, manchas ou linhas) e/ou características negativas (isto é, perda da visão); 2. sintomas sensitivos positivos completamente reversíveis (isto é, pontadas ou agulhadas) e/ou características negativas (isto é, dormência); 3. disfasia reversível.
C. Ao menos, 2 dos seguintes: 1. sintomas visuais homônimos e/ou sintomas sensitivos unilaterais; 2. ao menos, 1 sintoma de aura se desenvolve gradativamente ao longo de mais de 5 minutos e/ou diferentes sintomas de aura se desenvolvem em sucessão ao longo de mais de 5 minutos; 3. cada sintoma dura mais de 5 e menos de 60 minutos.
D. Cefaleia preenchendo os critérios B-D para Migrânea sem Aura começando durante a aura ou dentro de 60 minutos.
E. não atribuível a outras doenças.

Fonte: The International Classification of Headache Disorders: 2nd edition. Cephalalgia 2004; 24 (suppl 1):9-160.

### 2.2.3 Fisiopatologia da Migrânea

Sucintamente, a migrânea deve ser entendida como uma disfunção do cérebro. Muitas evidências sugerem que a migrânea é uma doença familiar, com bases genéticas claras. Para algumas formas incomuns de migrânea, tais como a migrânea hemiplégica familiar, genes já foram identificados.<sup>(17)</sup> Esses genes codificam disfunções iônicas de cálcio e sódio, na forma de canalopatias.<sup>(18,19)</sup>

O primeiro evento neurológico da migrânea ainda é motivo de debate. Depressão cortical da atividade cerebral (depressão cortical alastrante) justifica a aura, a suscetibilidade a desencadeadores e, para muitos, é o primeiro evento da crise. Por outro lado, disfunção em áreas do tronco cerebral que inibem a atividade cerebral também ocorrem. De qualquer maneira, seja como primeiro ou segundo evento neurológico, o tronco cerebral, nas áreas moduladoras endógenas da dor e no núcleo caudal do trigêmio, se torna ativado, com duas consequências:

- 1) A ativação, por si, induz um estado pronociceptivo com hipersensibilidade cerebral. Ou seja, um estado de predisposição à dor se estabelece, assim como hiperresponsividade a estímulos normais;
- 2) A ativação dos núcleos do trigêmio e das primeiras raízes cervicais levaria à liberação antidrômica em suas terminações periféricas (incluindo meníngeas), de moléculas vasoativas e pró-inflamatórias, como o peptídeo relacionado ao gene da calcitonina (CGRP) e substância P, além dos mediadores da inflamação. A inflamação e a vasodilatação, com conseqüente edema, acontecendo em um sistema já pronociceptivo, resultam na cefaleia.

### 2.2.4 Cefaleia Tensional

A cefaleia por contração muscular ou tensional representa a resposta orgânica à atitude do homem moderno em manter-se voluntariamente tenso, sem

poder relaxar. Diante do perfeccionismo escolar crescente, deixou de ser uma doença própria do adulto para atingir crianças. A origem da dor parece depender da contração mantida dos músculos do pescoço e do couro cabeludo, que provoca estimulação de ramos terminais para a dor, existentes no tecido adiposo, no tecido conjuntivo dos músculos e na adventícia dos vasos sanguíneos.

É mais comum que as cefaleias crônicas recorrentes tenham incidência maior que a enxaqueca. O quadro clínico se caracteriza pela ausência de pródomos, por ser usualmente bilateral e atingir a região occipital. Não são pulsáteis e são acompanhadas de distúrbios psíquicos, como ansiedades. Abaixo, estão listadas as suas características clínicas, segundo a classificação do Committee of the international Headache Society de 2004.

No mínimo, 10 episódios que atendam a dois ou a quatro critérios relacionados:

1. Cefaleia com duração de 30 minutos a sete dias;
2. Duas ou mais das seguintes características:
  - sensação de peso/compressão;
  - de intensidade moderada ou menos;
  - bilateral;
  - não se agrava com a atividade rotineira.
3. Ambos os sintomas abaixo são verdadeiros:
  - não apresenta náuseas/vômitos;
  - está ausente a fonofobia ou a fotofobia.
4. Não está atribuída a outra doença.

Critérios para cefaleia tensional crônica:

1. A frequência média das crises de cefaleia é mais do que 15 dias por mês, por mais de seis meses, atendendo a três ou a quatro dos critérios relacionados à cefaleia por tensão episódica (citados acima):
  - cefaleia associada a trauma;

- cefaleia associada com distúrbios dos seios ou de outras estruturas craniofaciais.

### 2.3 CEFALEIA E EPILEPSIA

Em 1906, o neurologista britânico Sir William R. Gowers realizou uma palestra clínica em Londres, na qual apontou a semelhança entre enxaqueca e epilepsia. Ele sugeriu que a enxaqueca é uma doença que faz zona fronteira com a epilepsia.<sup>(18)</sup> Ele reconheceu que a enxaqueca e epilepsia frequentemente ocorrem juntas. Nos últimos anos, a condição de comorbidade entre essas duas patologias tem sido confirmada e cada vez mais compreendida.<sup>(20,21,18,22,23,24,25,2)</sup> Além disso, enxaqueca e epilepsia são agora reconhecidas como sendo os principais membros de uma família de transtornos episódicos, que também inclui paralisias periódicas, arritmias cardíacas e distúrbios episódicos do movimento. Estudos sobre os mecanismos patofisiológicos subjacentes da geração da migrânea com aura e das epilepsias focais apresentam similaridades notáveis.<sup>(18)</sup>

Migrânea e epilepsia são doenças neurológicas comuns. Entretanto, as cefaleias são mais comuns que epilepsia, mas elas são menos claramente definidas, e as diretrizes são menos específicas para crianças.<sup>(26,14,15)</sup> A prevalência de cefaleia varia dependendo da fonte. Relatos de cefaleia em crianças oscilam de 20-59%, sendo mais comumente associadas a infecções e a outras condições médicas.<sup>(26)</sup> Migrânea corresponde a 2,7 a 11% das cefaleias, e essa porcentagem aumenta na adolescência.<sup>(20)</sup>

Vários estudos têm associado migrânea com epilepsia.<sup>(27,28,29,30,14,24,25,2)</sup> A prevalência de migrânea em indivíduos com epilepsia parece variar de 1-17%, com média de 5,9%, mais alta que a prevalência da população que se situa entre 0,5-1%. Em geral, epilepsias parciais, principalmente epilepsias criptogênicas, são associadas com taxas mais altas de migrânea quando comparadas com epilepsia idiopática. No entanto, o aumento da taxa para aqueles com epilepsia parcial em relação aos que apresentam epilepsia generalizada é pequeno (risco relativo 1,3),

exceto para os indivíduos com traumatismo craniano, nos quais o risco relativo é de 1,8. Portanto, há uma forte associação entre epilepsia pós-traumática e migrânea.<sup>(18)</sup>

Existem várias hipóteses para correlação entre epilepsia e cefaleia, porém os dados epidemiológicos indicam que a explicação para essas comorbidades ainda é incerta. Antigamente, se pensava que essa comorbidade era causada por um risco genético simples. Entretanto, a teoria mais aceita, apoiada por Ottman e Lipton, seria de um estado de hiperexcitabilidade cerebral, que pode ser produzido tanto por fatores genéticos ou adquiridos (por exemplo, uma lesão cerebral), aumentando o risco tanto para migrânea quanto para epilepsia, levando, assim, a uma condição de comorbidade. Esse conceito é apoiado por uma gama de evidências fisiológicas.<sup>(31,20)</sup>

Apesar de migrânea e epilepsia apresentarem manifestações clínicas distintas, uma semelhança importante é que ambas são transtornos episódicos nos quais os pacientes são afetados com sintomas esporadicamente, e o intervalo interictal entre o aparecimento dos sintomas é variável, entre as crises, os indivíduos afetados se encontram livres dos sintomas.<sup>(18)</sup> De um ponto de vista genético, migrânea é uma doença poligênica multifatorial, enquanto muitas síndromes genéticas são monogênicas e apresentam uma ligação patogênica com as canalopatias.<sup>(32,30)</sup>

Ataques de migrânea e epilepsia podem ser divididos em quatro fases: a fase premonitória (ou pródomo), a aura, o ictus, e a fase de resolução.<sup>(18)</sup> Há dois grandes tipos de migrânea, a migrânea com aura e a migrânea sem aura, que são distinguidas pela presença ou ausência de aura. Crises sem tratamento de enxaqueca sem aura geralmente duram de 4 a 72 horas e estão associadas a um padrão característico de dor e de outros sintomas, tais como náuseas, vômitos, fotofobia e em várias combinações.<sup>(12)</sup> Nem todos os achados estão presentes em cada crise e em todos os pacientes. A maioria das pessoas não experimenta as quatro fases. Os ataques epiléticos também apresentam fase premonitória, aura, ictal e pós-ictal.<sup>(25,2)</sup> A similaridade de terminologia não implica similaridade de mecanismos.

A fase premonitória ocorre em, aproximadamente, 60% dos migranosos, começando horas até um dia ou dois antes de um ataque de enxaqueca (com ou sem aura). Eles podem incluir vários sintomas, como fadiga, dificuldade de concentração, rigidez do pescoço, sensibilidade à luz ou a som, náuseas, visão turva, bocejos e palidez. Sintomas premonitórios, incluindo dor de cabeça, também têm sido relatados ao ocorrerem em alguns pacientes com epilepsia antes do início dos seus ataques.<sup>(31,33,21)</sup>

A aura da enxaqueca é um complexo de sintomas neurológicos que normalmente ocorre durante ou antes do início da migrânea. Aproximadamente 20 a 30% dos enxaquecosos apresentam aura. Os sintomas da aura desenvolvem-se lentamente durante 5 a 20 minutos e duram menos de 60 minutos. A aura quase sempre inclui os fenômenos visuais, mas ela pode envolver fenômenos motores ou somatossensoriais, assim como distúrbios da linguagem ou do tronco.<sup>(21)</sup>

A aura mais comum é a visual, e ela, frequentemente, tem uma distribuição hemianópica e pode incluir sintomas positivos (cintilações, espectros de fortificação e fotopsia) e negativos (escotomas). Parestesia ipsilateral (braço, mão e face) é o fenômeno somatossensorial mais comum. Hemiparesia e disfasia ou afasia podem se desenvolver. Alucinações olfativas são raras, desagradáveis, e geralmente de curta duração (5 minutos a 24 horas). Ansiedade, *dèjà vu* e *jamaís vu* foram relatadas como manifestações de migrânea e se sobrepõem com os sintomas da epilepsia do lobo temporal. Outros sintomas incluem dificuldades complexas na percepção e no uso do corpo (agnosias e apraxias), distúrbios da fala e da linguagem, e estados de dupla ou múltipla consciência associados com *dèjà vu* ou *jamaís vu* e outros estados, como sonho, transe, delírio e pesadelo.

Na epilepsia, a aura é de início rápido, breve, e, por vezes, associada a sintomas incomuns, tais como uma sensação de distensão abdominal, seguida por uma ilusão de *dèjà vu* ou alucinação visual associada a náuseas e medo.

É evidente, a partir de estudos já realizados, que a aura visual da migrânea é diferente da aura visual da epilepsia. Estas são comparadas no Quadro 4. Embora a duração é o principal fator diferenciador, isso nem sempre é um critério seguro.

Existe um agrupamento de muitos outros sintomas que fixam o diagnóstico clínico preciso de epilepsias occipitais.<sup>(31)</sup>

**Quadro 4:** A aura entre migrânea e epilepsia

Sintomas	Migrânea	Epilepsia
Duração da aura	15-60 minutos	Breve, frequentemente < 1 minuto
Automatismos	Incomum	Frequente para crises parciais complexas
Aura Gastrointestinal	Dor abdominal (rara) Náuseas (comum)	“Borboletas”- sensação epigástrica crescente
Distúrbios Visuais	Positivo/negativo	Fenômenos visuais complexos
Parestesias	Comum (5-60minutos)	Comum (segundos a minutos)
Alteração de consciência	Geralmente responsivo	Frequentemente irresponsivo
Olfatória	Muito comum	Mais comum
Afasia	Incomum	Comum
<i>Dèjà vu</i>	Raro	Comum

Fonte: Autora (2013)

Acredita-se que a base da aura de enxaqueca é provocada pela depressão cortical alastrante (DCA). A DCA é composta por uma onda de excitação cortical seguido por uma onda de inibição. Esta onda de marcha sobre o manto cortical, a uma taxa de 3 mm/min, vai cruzando territórios vasculares.<sup>(18)</sup>

O período ictal da migrânea típico é unilateral e descrito como latejante em 85% dos pacientes. A severidade da cefaleia varia de moderada a acentuada e é agravada por movimentos da cabeça ou atividade física. O início, geralmente, é gradual, e o ataque, na maioria das vezes, dura de 4 a 72 horas em adultos e 2 a 48 horas em crianças. Para fazer um diagnóstico de enxaqueca, a dor deve ser acompanhada por outros recursos. Anorexia é comum, no entanto, desejos de comida podem ocorrer. Náuseas acometem até 90% dos pacientes, e vômitos ocorrem em cerca de um terço de doentes com enxaqueca. Muitos pacientes experimentam hiperexcitabilidade sensorial manifestada por fotofobia e fotofobia. Na epilepsia, crises parciais e generalizadas estão associadas a padrões de crises eletroencefalográficas e às características clínicas, que variam com o tipo de crise e síndrome epiléptica.<sup>(18,27,25,2)</sup>

No período pós-ictal, o paciente com migrânea pode se sentir cansado, com sensação de vazio, irritado e apático, e pode ter prejuízo de concentração. Algumas pessoas se sentem extraordinariamente refrescadas ou eufóricas após um ataque, enquanto outros apresentam depressão e mal estar.<sup>(2)</sup> Durante a fase de pós-ictal da epilepsia, pode haver também uma depressão do nível de consciência ou déficits neurológicos focais que se correlacionam com o local de início da convulsão.

### 2.3.1 Cefaleia e Epilepsia nas Crianças

Cefaleia e epilepsia são comorbidades comuns em crianças, e ocorrem mais na população pediátrica acima de 10 anos de idade com epilepsia idiopática. A cefaleia geralmente inicia no mesmo ano ou após o diagnóstico de epilepsia.<sup>(10,14,15)</sup>

Crianças com maior número de crises epiléticas parecem queixar-se mais de cefaleia. Várias hipóteses foram formuladas, incluindo que a prevalência de enxaqueca é maior nas crianças epiléticas, em especial, naquelas que possuem maior número de crises epiléticas e nas que apresentam síndromes epiléticas, como epilepsia benigna da infância e epilepsia mioclônica juvenil.<sup>(34,35)</sup> Epilepsia rolândica benigna da infância é a epilepsia focal mais comum nas crianças abaixo de 15 anos, e apresenta incidência 6,2-21 a cada 100.000 crianças. É responsável por 13-23% de todas as epilepsias da infância.<sup>(29)</sup> Epilepsia mioclônica juvenil apresenta prevalência de 4-10% de todas as epilepsias. O início geralmente ocorre entre 12 e 18 anos.<sup>(35)</sup>

Migrânea é uma das mais comuns doenças neurológicas da infância, afetando 4-10% das crianças em idade escolar. A migrânea aumenta com a idade, com um aumento notável em torno da puberdade. A prevalência é em torno de 3% entre 3-8 anos de idade, com um crescimento significativo na adolescência, chegando a 19%. O acometimento de ambos os sexos é similar antes da puberdade, após, o número de meninas acometidas parece ser significativamente maior em relação aos meninos.<sup>(10,29)</sup>

O impacto da migrânea em crianças e adolescentes pode ser significativo. Cefaleia pode levar à ausência e piora do desempenho escolar, como também pode

levar a prejuízos nas relações interpessoais, causando restrições nas atividades esportivas, recreativas e familiares.<sup>(36)</sup>

O diagnóstico da migrânea é baseado na história clínica e no exame físico, que exclui causas sintomáticas de cefaleia, e é feito por meio dos critérios estabelecidos pela International Headache Society de 2004.<sup>(16)</sup>

Yamane, Montenegro e Guerreiro, em 2004, estudaram a comorbidade entre migrânea e epilepsia em 50 crianças com epilepsia, e os resultados mostraram que 43,5% desses pacientes apresentavam cefaleia. A cefaleia nesses pacientes iniciava juntamente com a epilepsia ou logo após o diagnóstico dessa.<sup>(14)</sup>

Paolo Piccinelli e colaboradores publicaram, em 2006, um estudo com análise 137 crianças e adolescentes com diagnóstico de cefaleia tensional e migrânea com e sem aura, e as compararam com um grupo controle. O objetivo do estudo foi mostrar uma ligação entre migrânea e epilepsia do ponto de vista clínico e neurofisiológico. Os resultados mostraram que 10,2% dos pacientes com cefaleia apresentavam história positiva para convulsão febril, crises convulsivas isoladas ou epilepsia. A distribuição diferiu de acordo com o diagnóstico de cefaleia, nos pacientes com migrânea com aura, a epilepsia foi mais prevalente. Anormalidades eletroencefalográficas específicas estavam presentes em 11,7% da amostra, e apresentou uma diferença significativa em relação ao grupo controle. Anormalidades interictais específicas foram encontradas em 43,5% das crianças com migrânea com aura. O resultado final mostrou que pacientes com migrânea com aura apresentam mais epilepsia e anormalidades eletroencefalográfica específicas interictais.<sup>(26)</sup>

Irene Toldo e colaboradores realizaram um estudo em 2010 de caso-controle retrospectivo de 1795 pacientes menores de 18 anos com diagnóstico de cefaleia. Eles encontraram uma forte associação entre migrânea e epilepsia. No migranoso, o risco de epilepsia era 3,2 vezes mais alto se comparado com os pacientes com cefaleia tensional, sem diferença significativa entre migrânea com e sem aura. Crianças com epilepsia tinham 4,5 vezes mais chances de desenvolver migrânea em relação à cefaleia tensional.<sup>(32)</sup>

Kelley, Hartman e Kossof estudaram 400 crianças com epilepsia, buscando uma correlação com migrânea. A prevalência de migrânea na população epiléptica pediátrica do presente estudo era de 25%. A migrânea se mostrou mais prevalente em crianças acima de 10 anos de idade, em crianças com epilepsia benigna com pontas centrotemporais e em crianças com epilepsia mioclônica juvenil. Migrânea ocorreu mais notavelmente após a epilepsia ser diagnosticada, mas foi mais prevalente em epilepsia não tratada.<sup>(34)</sup>

Apesar de existir inúmeros estudos relacionando cefaleia com epilepsia em adultos, nas crianças, existem poucos estudos, principalmente devido ao pequeno número de pacientes e às dificuldades de diagnóstico de cefaleia, em especial nas crianças pequenas.<sup>(34,26,32)</sup>

### **2.3.2 Hiperexcitabilidade**

As crises de migrânea, como as crises convulsivas, podem ser desencadeadas por uma excessiva excitabilidade celular neocortical. Na migrânea, a hiperexcitabilidade ocorre devido à DCA (depressão cortical alastrante). Na epilepsia, ela se deve a uma atividade hipersíncrona que caracteriza algumas crises.<sup>(18)</sup>

No entanto, a maneira pela qual DCA gera aura na migrânea ainda não é bem entendida. Os sintomas positivos presumivelmente derivam de zonas ativas com atividade hipersincrônica, enquanto os sintomas negativos (por exemplo, escotomas) resultam de zonas deprimidas; a dor de cabeça é também gerada pelo córtex deprimido. Em contraste, a atividade hipersindrônica da epilepsia gera a aura e o ictus

A migrânea pode diminuir o limiar convulsivante por aumentar a liberação de potássio e glutamato, e por um desarranjo na função do ácido Gama-aminobutírico (GABA). Alguns autores consideraram que a redução do fluxo sanguíneo cerebral, durante a aura, pode desencadear a crise.

### 2.3.3 Aspectos Genéticos

Fatores genéticos para epilepsia e migrânea/cefaleia têm sido sugeridos.<sup>(37,18)</sup> A disfunção no transporte de íons ou canais iônicos parece desempenhar um papel importante em ambas as doenças. Em algumas famílias, mutações em *CACNA1A*, *ATP1A2* e *SCN1A* foram mapeadas em migrânea com aura e migrânea hemiplégica familiar (FHM). As mutações nesses genes também estão envolvidas com epilepsia. O gene *CACNA1A* da FHM1 codifica uma subunidade do canal de cálcio tipo Q. Mutações nesse gene estão associadas à epilepsia idiopática e ataxia cerebelar. Na FHM2, o gene responsável é o *ATP1A2*, que codifica a subunidade alfa do sódio/potássio ATPase, mutações nesse gene estão associadas à epilepsia, provocando tanto crises parciais quanto generalizadas. O mais recente gene associado a FHM3 é o *SCN1A*, que foi identificado na Síndrome de Dravet, na epilepsia generalizada com crises febris na infância e em outras síndromes raras.

Apesar das recentes descobertas genéticas, na vasta maioria dos pacientes com migrânea e epilepsia, os genes causadores e suas variantes permanecem incertos.

### 2.3.4 Papel do Glutamato

A ação do glutamato sobre os receptores ionotrópicos está bem definida como desempenhando um papel crítico na maioria das formas de epilepsia interictal e ictal. Também há evidências que a liberação do glutamato pode contribuir para desencadear a depressão cortical alastrante.<sup>(18)</sup>

### 2.3.5 Canalopatias

Canalopatias são doenças paroxísticas, que são desencadeadas por fatores como estresse, fadiga e determinadas dietas. Ocorrem tanto na migrânea quanto na epilepsia, assim como na Síndrome do QT longo, nas miotonias e nas paralisias periódicas. Ocorrem devido a defeitos nos canais iônicos das membranas. A Migrânea Hemiplégica Familiar associada a mutações no *CACNA1A*, *ATP1A2* e

SCN1A são canalopatias comuns a diversos tipos de epilepsia, como Síndrome de Dravet, crises febris e convulsões infantis familiares benignas.<sup>(37,18)</sup>

## 2.4 TRATAMENTO DA EPILEPSIA E CEFALEIA

A maioria dos pacientes recorre a tratamentos com prescrição médica. No caso dos pacientes pediátricos, muitas vezes, os pais desconhecem que exista cefaleia em crianças.

Os tratamentos com drogas antiepiléticas (DAEs) devem levar em conta a comorbidade. Topiramato e ácido valproico são eficazes no tratamento profilático da migrânea, e devem ser consideradas como drogas de primeira escolha. Entretanto, não há estudos que comprovem a eficácia dessas drogas no tratamento da cefaleia associada à epilepsia. Inclusive alguns estudos mostram que pacientes em tratamento para epilepsia com tais drogas acabaram desenvolvendo migrânea tardiamente.<sup>(14,15)</sup>

### 3 OBJETIVOS

Estudar a prevalência e características de cefaleia em pacientes com epilepsia focal de início em diferentes faixas etárias.

- Grupo 0 a 17 anos;
- Grupo 18 a 50 anos;
- Grupo acima de 50 anos.

## 4 PACIENTES E MÉTODOS

### 4.1 DELINEAMENTO

Estudo transversal com amostra de 167 pacientes com epilepsia focal agrupados em três grupos de diferentes faixas etárias, identificando a ocorrência de cefaleia e suas variáveis.

### 4.2 POPULAÇÃO DO ESTUDO

Amostra de 167 pacientes com diagnóstico de epilepsia focal atendidos no serviço de neurologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Os pacientes foram avaliados quanto à presença de cefaleia, o tipo de cefaleia e sua relação temporal com as crises epiléticas, tipo de crise epilética e síndrome epilética.

#### Critérios de inclusão:

-Pacientes com epilepsia focal.

#### Critérios de exclusão

-Epilepsia generalizada;

- Retardo Mental;

- Coexistência de doença neurológica concomitante com a cefaleia.

### 4.3 VARIÁVEIS EM ESTUDO

As variáveis analisadas nos pacientes epiléticos com epilepsia focal agrupados por grupos de diferentes faixas etárias foram idade, sexo, idade de início da epilepsia, presença ou ausência de cefaleia, tipo de cefaleia e sua correlação com o tratamento utilizado para as convulsões.

#### 4.4 DETECÇÃO DAS VARIÁVEIS EM ESTUDO

Entrevista semiestruturada (Anexo A) conduzida com pacientes com diagnóstico de epilepsia focal, visando à ocorrência de cefaleia e suas variáveis nas diferentes faixas etárias.

#### 4.5 ANÁLISE ESTATÍSTICA

As análises estatísticas foram realizadas com o *software* versão 16.0. Foi considerado estatisticamente significativo um valor de  $p < 0.05$ .

#### 4.6 ÉTICA

O protocolo foi submetido às Comissões Científicas e de Ética do HCPA para sua realização. Somente foram incluídos os indivíduos que compreenderam e concordaram com os termos de consentimento informado, autorizando o uso dos dados referentes à avaliação clínica do trabalho.

## 5 RESULTADOS

Foram estudados 167 pacientes com epilepsia focal provenientes do ambulatório de neurologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Os pacientes analisados foram divididos em três grupos distintos de acordo com a idade de início da epilepsia. No primeiro grupo, estavam os pacientes que iniciaram com epilepsia na infância (0 a 17 anos de idade). A média de idade atual desses pacientes foi de 37,2 anos (n=79). No segundo grupo, estavam pacientes que iniciaram com epilepsia quando adultos (18 anos até 50 anos de idade), e a média de idade desses foi de 45,4 anos (n=64). O terceiro grupo representava pacientes com epilepsia após 50 anos com média de idade de 65.0 anos (n=24).

Esses pacientes foram analisados de acordo com as variáveis demográficas, como apresentado na Tabela 1. No nosso estudo, vimos que, quanto mais precoce o início da epilepsia, maior a chance do paciente apresentar cefaleia. Nos dados, 38,3% dos pacientes que iniciaram com epilepsia na infância apresentavam cefaleia, enquanto que somente 28,7% e 7,8% dos pacientes com epilepsia apresentavam cefaleia quando as crises iniciaram dos 18 aos 50 anos ou após os 50 anos, respectivamente.

Outro dado relevante em nossos pacientes foi que, quanto mais precoce o início da epilepsia, maior a chance do paciente apresentar epilepsia refratária. A epilepsia é muito comum na infância, com maior frequência dos 0-9 anos. No entanto, como nossos pacientes apresentavam epilepsia no momento em que foram estudados, já na vida adulta, não estudamos pacientes com epilepsia benigna autolimitada na infância. Grande parte das epilepsias na infância tem prognóstico favorável. Aproximadamente 75% dos pacientes com diagnóstico de epilepsia entram em remissão. A refratariedade na infância não é bem conhecida. Acredita-se que a maior parte dos pacientes refratários apresenta lesões cerebrais precocemente adquiridas, causadas, principalmente, por distúrbios perinatais e infecções do sistema nervoso central.<sup>(38)</sup>

Em relação ao sexo, a cefaleia foi mais prevalente nos pacientes com epilepsia do sexo feminino até os 50 anos. Dos pacientes que iniciaram com epilepsia na infância, 44 (26.3%) eram do sexo feminino e 35 (21%) do sexo

masculino. Os que iniciaram com epilepsia dos 18 aos 50 anos, 37 (22.2%) eram do sexo feminino e 27 (16.2%) eram do sexo masculino. Curiosamente, após os 50 anos, a prevalência de pacientes com epilepsia que apresentavam cefaleia foi mais alta nos homens em relação às mulheres.

Após a puberdade, a cefaleia é 1,5 vezes mais prevalente nas mulheres. É referido na literatura que um percentual expressivo de mulheres (40-50%) tem ataques de enxaqueca antes, durante ou logo após a menstruação, o que aponta para uma possível associação com o perfil hormonal feminino. Uma das hipóteses possíveis para explicar nossos achados seria que a diminuição das taxas hormonais que ocorre nas mulheres na menopausa poderia contribuir para a diminuição da prevalência de cefaleia nas mulheres com epilepsia. Outro fator importante é que a epilepsia e cefaleia em condições de comorbidade apresentam características diferentes das esperadas para essas patologias quando elas ocorrem na sua forma mais pura. Mais estudos são necessários para esclarecer esses aspectos.

**Tabela 1 – Variáveis Clínicas e Demográficas de Acordo com Idade de Início da Epilepsia**

<b>Variáveis</b>	<b>Início 0-17 anos de idade</b>	<b>Início 18-50 anos de idade</b>	<b>Início após 50 anos de idade</b>	<b>p</b>
<b>Idade na Avaliação (a)</b>	37.24 (n=79)	45.42 (n=64)	65.04 (n=24)	<0.001
<b>Idade de Início da Epilepsia (a)</b>	08.52 (n=79)	30.78 (n=64)	60.79 (n=24)	<0.001
<b>Sexo</b>				
Masculino	35 (21.0%)	27(16.2%)	17 (10.2%)	0.043
Feminino	44(26.3%)	37 (22.2%)	07 (04.2%)	
<b>Controle de crise</b>				
Sim	68 (40.7%)	58 (34.7%)	24 (16%)	0.040
Não	45 (26.9%)	28 (16.8%)	07 (4.2%)	
<b>História Familiar de Epilepsia</b>				
Sim	45 (26.9%)	28 (16.8%)	07 (04.2%)	0.040
Não	34 (20.4%)	36 (21.6%)	17 (10.2%)	
<b>Zona Epileptogênica</b>				
Frontal	11(06.6%)	09(05.4%)	08 (04.8%)	0.10
Posterior	07(04.2%)	07(04.2%)	04 (02.4%)	
Temporal	61(36.5%)	48(28.7%)	12 (07.2%)	
<b>Uso de Carbamazepina</b>				
Sim	64(38.3%)	41(24.6%)	09 (05.4%)	<0.001
Não	15 (09.0%)	23 (13.8%)	15 (09.0%)	
<b>Uso Ácido Valproico</b>				
Sim	12 (07.2%)	15 (09.0%)	00 (00.0%)	0.028
Não	67 (40.1%)	49 (29.3%)	24 (14.4%)	

Fonte: Autora (2013)

(a) = anos

No nosso estudo, todos os tipos de cefaleia foram mais comuns em pacientes jovens com epilepsia (Tabela 2). No grupo de início de epilepsia na infância, 10,8% apresentaram cefaleia tensional, 20,4% migrânea e 7,2% outros tipos de cefaleia. No grupo dos adultos, dos 18 aos 50 anos: 8,4% tensional, 16,2% migrânea e 4,2% outras cefaleias. No grupo, após 50 anos: 1,2% apresentou tensional, 3% migrânea e 3,6% outros tipos de cefaleia. Esse dado tem suporte na literatura já que cefaleia em epilepsia é mais prevalente em crianças mais velhas e em adultos jovens. O tipo de cefaleia que apresenta maior correlação com epilepsia é a migrânea. Após 50 anos, outros tipos de cefaleia são mais prevalentes do que migrânea, porém menos frequentes. Esses fatos estão em sintonia com nossos achados.

**Tabela 2 – Tipos de Cefaleia de Acordo com o Início da Epilepsia**

<b>Variáveis</b>	<b>Início Criança</b>	<b>Início Adulto</b>	<b>Início Após 50</b>	<b>p</b>
<b>Cefaleia</b>				
<b>Sim</b>	64 (38.3%)	48 (28.7%)	13 (07.8%)	0.029
<b>Não</b>	15 (09.0%)	16 (09.6%)	11 (06.6%)	
<b>Migrânea</b>				
<b>Sim</b>	43 (25.7%)	37 (22.2%)	19 (11.4%)	0.093
<b>Não</b>	36 (21.6%)	27 (16.2%)	05 (03.0%)	
<b>Cef. Tensional</b>				
<b>Sim</b>	18 (10.8%)	14 (08.4%)	02 (01.2%)	0.28
<b>Não</b>	61 (36.5%)	50 (29.9%)	22 (13.2%)	
<b>Outras cefaleias</b>				
<b>Sim</b>	12 (07.2%)	07 (04.2%)	06 (03.6%)	0.26
<b>Não</b>	65 (38.9%)	57 (34.1%)	18 (10.8%)	

Fonte: Autora (2013)

Quanto a uma relação temporal das crises com a cefaleia, pacientes com início de epilepsia na infância apresentaram cefaleia predominantemente peri-ictal, o que foi menos evidente nos pacientes que desenvolveram epilepsia na vida adulta. Cefaleia pós-ictal foi significativamente mais frequente quando observada na região posterior da cabeça nesses pacientes. Portanto, pacientes com epilepsia de início na infância apresentam mais repetidamente cefaleia associada a crises, com dor mais comum na região occipital, sugerindo talvez uma maior sobreposição fisiopatológica entre epilepsia e cefaleia quando a epilepsia inicia na infância. Esses dados estão apresentados na Tabela 3.

Tabela 3 – Migrânea e Idade de Início da Epilepsia

Variáveis	Início Criança	Início Adulto	Início após 50	p
<b>Cefaleia ocorre junto com as crises?</b>				
Sim	26 (15.6%)	12 (07.2%)	00 (0.0%)	0.009 excluído
Não	19 (11.4%)	18 (10.8%)	11 (6.6%)	
Nem Sempre	18 (10.8%)	18 (10.8%)	02 (1.2%)	
Não determinado	16 (09.0%)	16 (09.6%)	11 (6.6%)	
<b>Cefaleia posterior</b>				
Pós-Ictal	26 (15.6%)	13 (07.8%)	00 (00.0%)	0.03
Outra	53 (31.7%)	51 (30.5%)	24 (14.4%)	
<b>Ocorrência da cefaleia em relação às crises</b>				
24h-1h antes	12 (07.2%)	13 (07.8%)	01 (0.6%)	0.01 excluído
0-30 minutos antes	06 (03.6%)	03 (01.8%)	01 (0.6%)	
Após a crise	26 (15.6%)	13 (07.8%)	00 (0.0%)	
Não ocorre junto	20 (12.0%)	19 (11.4%)	11 (6.6%)	
Não determinado	15 (09.0%)	16 (09.6%)	11 (6.6%)	
<b>Tem aura?</b>				
Sim	08 (04.8%)	09 (05.4%)	01 (00.6%)	0.40
Não	71 (42.5%)	55 (32.9%)	23 (13.8%)	
<b>Tem fonofotofobia?</b>				
Sim	39 (23.4%)	32 (19.2%)	05 (03.0%)	0.03
Não	40 (23.9%)	32 (19.2%)	19 (11.4%)	
<b>Outros Sint. Oculares</b>				
Sim	62 (37.1%)	46 (27.5%)	13 (7.8%)	0.06
Não	17 (10.2%)	18 (10.8%)	11 (6.6%)	
<b>Tem náuseas/vômitos</b>				
Sim	27 (16.2%)	31 (18.6%)	06 (03.6%)	0.08
Não	52 (31.1%)	33 (19.8%)	18 (10.8%)	

Fonte: Autora (2013)

## 6 CONCLUSÕES

Nesse trabalho, foram estudados 167 pacientes com epilepsia focal provenientes do ambulatório de neurologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Cento e vinte e cinco pacientes (74.8%) com epilepsia apresentaram cefaleia. Observamos que, quanto mais precoce o início da epilepsia, maior a chance do paciente apresentar cefaleia. Ainda observamos que, na nossa amostra, quanto mais precoce o início da epilepsia, maior a chance do paciente apresentar crises refratárias. A epilepsia é muito comum na infância, com maior frequência dos 0-9 anos. No entanto, como nossos pacientes apresentavam epilepsia já na vida adulta no momento em que foram estudados, não avaliamos pacientes com epilepsias benignas da infância. A refratariedade na infância não é bem conhecida. Acredita-se que a maior parte dos pacientes refratários apresenta lesões cerebrais precocemente adquiridas, causadas, principalmente, por distúrbios perinatais e infecções do sistema nervoso central.<sup>(16)</sup>

Em relação ao sexo, a cefaleia foi mais prevalente nos pacientes com epilepsia do sexo feminino até os 50 anos. Curiosamente, após os 50 anos, a prevalência de pacientes com epilepsia que apresentavam cefaleia foi mais alta nos homens em relação às mulheres. Após a puberdade, a cefaleia é mais prevalente nas mulheres. É referido na literatura que um percentual expressivo de mulheres (40-50%) tem ataques de enxaqueca antes, durante ou logo após a menstruação, o que aponta para uma possível associação com o perfil hormonal feminino. Uma das hipóteses possíveis para explicar nossos achados seria que uma diminuição das taxas hormonais que ocorrem nas mulheres na menopausa poderia contribuir para a diminuição da prevalência de cefaleia nas mulheres com epilepsia na idade da menopausa. Outro fator importante é que a epilepsia e cefaleia em condições de comorbidade apresentam características diferentes das esperadas para essas patologias quando elas ocorrem na sua forma mais pura.

No nosso estudo, todos os tipos de cefaleia foram mais comuns em pacientes jovens com epilepsia. Esse dado tem suporte na literatura, pois a cefaleia observada em pacientes com epilepsia é mais prevalente em crianças mais velhas e adultos jovens. O tipo de cefaleia que apresenta maior correlação com epilepsia é a

migrânea. Após 50 anos, outros tipos de cefaleia são mais prevalentes do que migrânea, porém menos frequentes. Esses nossos achados, portanto, estão de acordo com a literatura.

Quanto a uma relação temporal das crises com a cefaleia, observamos que pacientes com início de epilepsia na infância apresentaram cefaleia predominantemente peri-ictal, o que foi menos evidente nos pacientes que desenvolveram epilepsia na vida adulta. A cefaleia pós-ictal foi significativamente mais frequentemente observada na região occipital nesses pacientes. Portanto, pacientes com epilepsia de início na infância apresentam mais frequentemente cefaleia associada às crises, com dor ocorrendo na região occipital, sugerindo que ocorre maior sobreposição fisiopatológica entre epilepsia e cefaleia quando a epilepsia inicia na infância.

No conjunto, nosso estudo demonstrou que a cefaleia observada em epilepsia tem características dependentes da idade de início das crises. Parece ocorrer uma sobreposição de mecanismos de doença entre cefaleia e epilepsia quando a epilepsia inicia na infância. Essa associação é menos observada após os 50 anos de idade, sugerindo mecanismos diferentes para cefaleia em epilepsia de acordo com data de início da epilepsia.

## REFERÊNCIAS

1. Lipton RB, Silberstein SD. Why study the comorbidity of migraine? *Neurology*, 1994; 44(S7):S4-S5.
2. Parisi P, Piccioli M, de Sneeuw S et al. Redefining headache diagnostic criteria as epileptic manifestation?, *Cephalalgia*, 2008; 28:408-409.
3. Gordon N. Review: juvenile myoclonic epilepsy. *Child Care Health Dev*, 1994; 20(2): 71-6.
4. Hauser WA, John FA, Leonard TK. Prevalence of Epilepsy in Rochester, Minnesota:1940-1980. *Epilepsia*, 1991; 32(4): 429-45.
5. Piccinelli P, Borgatti R, Nicoli F, Calcagno P, Bassi MT, Quadrelli M, Rossi G, Lanzi G, Balottin U. Relationship between migraine and epilepsy in pediatric age, *Headache* 2006; 46(3):413-21.
6. Lipton RB, Newman L. Epidemiology, impact, and comorbidities of migraine headaches in the United States. *Neurology*, 2003; 60 (Suppl 2): S3-S8.
7. ILAE, Proposal for Revised Classification of Epilepsies and Epileptic Syndromes. *Epilepsia*, 1989; 30(4):389-399.
8. Pellock, JM, Understanding co-morbidity affecting children with epilepsy, 2004;62(Suppl 2): S17-S23.
9. Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society. The International Classification of Headache Disorders: 2nd edition. *Cephalalgia* 2004. 24 (suppl 1): 9-160.
10. Stevenson SB. Epilepsy and migraine headache: is there connection?. *J Pediatr Health Care*, 2006; 20(3): 167-71.
11. Cowan LD et al. Prevalence of the epilepsies in children and adolescents. *Epilepsia*, 1989; 30(1): 94-106.
12. Eriksson KJ, Koivikko MJ. Prevalence, classification, and severity of epilepsy and epileptic syndromes in children. *Epilepsia*, 1997; 38(12):1275-1282.
13. Yankovsky, AE. et al. Preictal headache in partial epilepsy. *Neurology*, 2005;65(12): 1979-81.
14. Pogliani L, Spiri D, Penagini F, Di Nello F, Duca P, Zuccotti GV. Headache in children and adolescents aged 6-18 years in Northern Italy: prevalence and risk factors. *European Journal of Paediatric Neurology*, 2011; 15:234-240.

15. Toldo I, Bruson A, Casarin A, Salviati L, Boniver C, Sartori S et al. Polymorphisms of the SCN1A gene in children and adolescents with primary headache and idiopathic or cryptogenic epilepsy: is there a linkage?. *J Headache Pain*, 2011; 12: 435-41.
16. Wirrel EC, Hamiwka LD. Do children with benign rolandic epilepsy have a higher prevalence of migraine than those with other partial epilepsies or nonepilepsy controls? *Epilepsia*, 2006; 47(10):1674-1681.
17. Ottman R, Lipton RB. Comorbidity of migraine and epilepsy. *Neurology*, 1994; 44(11): 2105-110.
18. Leniger T, von den Driesch S, Isbruch K et al. Clinical characteristics of patients with comorbidity of migraine and epilepsy. *Headache*, 2003;43:672-677.
19. Lipton RB, Newman L. Epidemiology, impact, and comorbidities of migraine headaches in the United States. *Neurology*, 2003; 60(Suppl 2):S3-S8.
20. Kelley SA, Hartman AL, Kossoff EH. Comorbidity of migraine in children presenting with epilepsy to a tertiary care center. *Neurology*, 2012; 79(5): 468-73.
21. ILAE. Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: Report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005-2009. *Epilepsia*, 2010; 51(4): 676-85.
22. Panayiotopoulos CP. The new ILAE report on terminology and concepts for organization on epileptic seizures: A clinician's critical view and contribution. *Epilepsia*, 2011; 52(12):2155-2160.
23. Shorvon S. The early history (1909-1961) of epilepsy, the journal of the international league against epilepsy, and its echoes today. *Epilepsia*, 2007; 48(1):1-14.
24. Deprez L, Peeters K, Van Paesschen W, Claeys KG, Claes LR, Suls A et al. Familial occipitotemporal lobe epilepsy and migraine with visual aura: linkage to chromosome 9q. *Neurology*, 2007; 68(23):1995-2002.
25. Yamane LE, Montenegro MA, Guerreiro MM. Comorbidity headache and epilepsy in childhood. *Neuropediatrics*, 2004;35:99-102.
26. Toldo I, Perissinotto E, Menegazzo F, Boniver C, Sartori S, Salviati L, Clementi M, Montagna P, Battistella PA. Comorbidity between headache and epilepsy in a pediatric headache center. *J Headache Pain*, 2010; 11:235-240.
27. De Simone R, Ranieri A, Marano E et al. Migraine and epilepsy: clinical and pathophysiological relations. *Neurol Sci*, 2007; 28(S2):150-155.
28. Andermann F. Migraine-epilepsy relationships. *Epilepsy Res*, 1987; 1(4):213-26. Review.

29. Rogawski MA. Migraine and epilepsy-shared mechanisms within the family of episodic disorders, Jasper's Basic Mechanisms of the Epilepsies.
30. Lewis DW, Ashwal S, Dahl G, Dorbad D, Hirtz D, Prensky A, Jarjour I. Practice parameter: evaluation of children and adolescents with recurrent headaches. *Neurology*, 2002; 59:490-498.
31. Brna PM, Dooley JM. Headaches in the pediatric population. *Semin Pediatric Neurology*, 2006; 13: 222-30.
32. Clarke T, Baskurt Z, Strug LJ, Pal DK. Evidence of shared genetic risk factors for migraine and rolandic epilepsy. *Epilepsia*, 2009; 50(11): 2428-33.
33. Andermann F, Zifkin. The benign occipital epilepsies of childhood: an overview of the idiopathic syndromes and of the relationship to migraine. *Epilepsia*, 1998; 39(Suppl.4):S9-S23.
34. Panayiotopoulos CP. Visual phenomena and headache in occipital epilepsy: a review, a systematic study and differentiation from migraine. *Epileptic Disorders*, 1999; 4(Suppl.1):205-216.
35. Bigal, M.E. et al. Epilepsy and migraine. *Epilepsy & Behavior*, 2003. 4 (Supplement 2): 13-24.
36. Ottman, R. and R.B.Lipton, Is the comorbidity of epilepsy and migraine due to shared genetic susceptibility? *Neurology*, 1996. 47(4): 918-924.
37. Randolph, WE. and G. Jack, Postictal headache and migraine. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*, 2006; 46(5): 810-812.
38. Hagen K et al. Prevalence of migraine and non-migrainous headache-head HUNT, a large population-based study. *Cephalalgia*, 2000; 56(1): 900.

## ANEXO A – Questionário Aplicado

Nome: \_\_\_\_\_ N° prontuário: \_\_\_\_\_  
 Escolaridade: \_\_\_\_\_  
 Profissão: \_\_\_\_\_ No INSS: sim, não \_\_\_\_\_ Aposentado: sim, não \_\_\_\_\_  
 Idade: \_\_\_\_\_ Sexo: M F \_\_\_\_\_ Telefone para contato: ( ) \_\_\_\_\_ Etnia: C,M,N \_\_\_\_\_

**Epilepsia**

- 5 - Tipo(s) de Crise(s):
- 6 - Síndrome Epiléptica:
- 7 - EEG:
- 8 - TCC/RM:
- 9 - Droga Antiepiléptica em uso/dose:
- 10 - Idade de início da epilepsia:
- 11 - Relação com menarca (antes, durante, muito após)
- 12 - História familiar de epilepsia? (sim, não)
- 13 - Epilepsia refratária? (sim, não)
- 14 - Outras medicações em uso:

**Cefaleia**

- 5. Você tem dor de cabeça? (sim, não)
- 6. Idade de início:
- 7. Quantos tipos de dor você tem?
- 8. Para cada tipo de cefaleia:
  - a - A cefaleia ocorre junto com a crise? (sim, não, ambos)
  - b - Se ocorre junto, quando a cefaleia ocorre em relação à crise? (24 horas a 30 minutos antes, 30 minutos a 0 minutos antes, após a crise)
  - c - Em que lado da cabeça a cefaleia inicia? (direito, esquerdo, ambos)
  - d - Em que parte da cabeça a dor é mais intensa? (anterior, média, posterior)
  - e - Qual é o caráter da dor? (pulsátil, em aperto, em pontadas, outro)
  - f - A dor é grave o suficiente a ponto de atrapalhar as atividades da vida diária ou fazer você ir para cama?
  - g - A dor piora com atividade física?

- h - Ocorre alguma alteração visual que precede a dor?
- i - Quanto a dor dura?
- j - Você geralmente usa medicações para tratar sua dor de cabeça?
- l - Quais medicações?
- m - Usa medicação para prevenção da dor?
- n - As medicações foram prescritas por médico? (sim, não)
- o - As medicações aliviam sua dor? (sempre, nunca, às vezes)
- p - A dor está associada a náuseas e/ou vômitos? (sim, não)
- q - A dor está associada à fonofobia ou fotofobia? (sim, não)
- r - A dor está associada a lacrimejamento unilateral, olho vermelho? (sim, não)
- s - A cefaleia tem relação com menstruação?
- t - Se tem relação, quando ocorre? (antes, durante, depois)
- u - A cefaleia começou na menarca?
- v - Há familiares com cefaleia recorrente?
- x - Há familiares com enxaqueca?
- y – Tipo cefaleia: (migrânea, CTT, outras)