

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

PREVALÊNCIA E FATORES DE RISCO PARA CEFALÉIA E
MIGRÂNEA EM EPILEPSIA

MESTRANDA: Renata Gomes Londero
ORIENTADOR: Prof. Dr. Marino Muxfeldt Bianchin

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

2010

“AS INDAGAÇÕES

A resposta certa, não importa nada: o essencial é
que as perguntas estejam certas.”

- Mário Quintana -

Dedicatória

À minha mãe, **Umbelina**, por acompanhar meu progresso de perto, pelas palavras sempre reconfortantes e pelo amor e dedicação incansáveis aos filhos.

Ao meu esposo, **Daniel**, pelo amor e pela alegria que soma à minha vida.

Agradecimentos

A execução do presente trabalho não foi o resultado do empenho isolado de uma pessoa, mas sim a decorrência de um esforço coletivo. A todos os colegas, manifesto minha gratidão. E de modo particular:

Ao **Prof. Dr. Marino Muxfeld Bianchin**, que inspirou este projeto desde o começo, guiando meus passos e me estimulando sempre a buscar fazer o melhor. Reconheço nele um excelente orientador que soube cobrar e motivar na medida certa. Obrigada pela oportunidade concedida e pela confiança em mim depositada.

Ao **Prof. Dr. José Augusto Bragatti**, pela competência e conselhos valiosos na discussão teórica e na execução deste trabalho.

À **Dra. Carolina Torres**, pelo apoio e pelas preciosas sugestões na elaboração deste.

À **Dra. Angélica Dal Pizzol**, residente do serviço de Neurologia, que foi fundamental na aplicação dos questionários do estudo. Agradeço à simpática e constante disponibilidade.

Aos colegas **médicos residentes, médicos contratados, cursistas e bolsistas** do ambulatório de Epilepsia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, que tanto auxiliaram no adequado encaminhamento de pacientes.

A todos os membros do Serviço de Neurologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, que, sempre atenciosos e receptivos, deram o suporte logístico para problemas burocráticos.

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.

Índice

LISTA DE ABREVIATURAS	8
RESUMO	9
1. INTRODUÇÃO	11
2. REVISÃO DE LITERATURA.....	11
2.1 – EPILEPSIA	11
2.2 – CEFALEIA.....	16
2.3 – EPILEPSIA E CEFALEIA	18
3. OBJETIVOS.....	21
4. PACIENTES E MÉTODOS	22
4.1 - DELINEAMENTO.....	22
4.2 - POPULAÇÃO EM ESTUDO	22
4.3 - VARIÁVEIS EM ESTUDO	23
4.4 - DETECÇÃO DAS VARIÁVEIS EM ESTUDO.....	23
4.5 - ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	24
4.6 - ÉTICA	24
5. EQUIPE DE PESQUISA	25
6. RESULTADOS.....	25
6.1 - PACIENTES E CONTROLES	26
6.2 - INDIVÍDUOS PORTADORES DE EPILEPSIA	33
6.3 - INDIVÍDUOS PORTADORES DE EPILEPSIA E CONTROLES COM E SEM MIGRÂNEA	39
7. DISCUSSÃO.....	47
8. REFERÊNCIAS DA REVISÃO DE LITERATURA	50
9. ARTIGOS	52
9.1. ARTIGO: MIGRAINE AND EPILEPSY: DIFFERENT DISEASES SHARING CLINICAL, PHYSIOPATHOLOGICAL, MOLECULAR, AND THERAPEUTIC ASPECTS	52
9.2. ARTIGO: CEFALÉIA EM PACIENTES PORTADORES DE EPILEPSIA: UMA REVISÃO.....	70
9.3. POSTER/PUBLICAÇÃO ANAIS CONGRESSO: PREVALENCE, PATTERNS, AND RISK FACTORS FOR HEADACHE IN BRAZILIAN EPILEPTIC PATIENTS.	99
9.4. CAPÍTULO DE LIVRO: ANTIMIGRANOSOS, EM “MEDICAMENTOS NA PRÁTICA CLÍNICA”.....	99
COMENTÁRIOS.....	123
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	123
10. CONSIDERAÇÕES GERAIS.....	125
11. ANEXOS	127

Lista de Abreviaturas

AVC – acidente vascular cerebral

AVCs – acidentes vasculares cerebrais

CBZ – carbamazepina

DP – desvio padrão

ELF – Epilepsia do Lobo Frontal

ELT – Epilepsia do Lobo Temporal

ELO– Epilepsia do Lobo Occipital

EMJ – Epilepsia Mioclônica Juvenil

FHM – Migrânea Hemiplégica Familiar

HCPA – Hospital de Clínicas de Porto Alegre

IC – intervalo de confiança

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

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

INSS – Instituto Nacional de Seguridade Social

O.R. – *odds ratio*

RM – ressonância magnética

TCE – traumatismo cranioencefálico

TCG – crise tônico-clônica generalizada

TPM - topiramato

VPT – ácido valproico

Resumo

A epilepsia está entre as doenças mais frequentes na neurologia e atinge cerca de 1%[1] da população mundial. Os avanços no tratamento da epilepsia tiveram impacto importante na qualidade de vida dos pacientes. Entretanto, não apenas a terapêutica influencia a morbidade da epilepsia. Condições como cefaleia[2-4], transtornos psiquiátricos[5-7], apneia do sono[8], limitações funcionais[9, 10] também mostram impacto na percepção do estado de saúde e doença. As cefaleias têm prevalência considerável na população (38% a 50%) [68.6% em estudo brasileiro de 2007][11], atingindo com frequência ainda maior pacientes com epilepsia (43 a 65%) [11-15]. Sendo cefaleia uma condição dolorosa, com características clínicas que influenciam importantemente as condições do paciente, sua associação com epilepsia incorpora maior prejuízo à qualidade de vida deste grupo. Existem poucos estudos que mostram o grau de associação destas condições. A presente dissertação objetiva analisar a epidemiologia da comorbidade cefaleia e epilepsia. Para tanto cada paciente e controle foi entrevistado utilizando-se um questionário padronizado, verificando a existência de epilepsia e de cefaléia, sua frequência, intensidade, classificação, idade de início, resposta ao tratamento. Os dados foram analisados através do programa spss. A prevalência de cefaléia (75.1% em pacientes x 38.9% em controles; OR=4.75; IC95%= 3.04-7.45) e de migrânea (40.2% em pacientes com epilepsia e 17.1% em controles; OR=3.25; IC 95%=1.99-5.30) foi maior em portadores de epilepsia comparados a controles. Sexo feminino (O.R.=4.50) e história familiar de migrânea (O.R.=3.54) foram associados positivamente à ocorrência de cefaléia em portadores de epilepsia.

1. Introdução

2. Revisão de Literatura

2.1– Epilepsia

A epilepsia tem desafiado a humanidade desde a antiguidade. Os gregos, na época de Hipócrates (cerca de 400AC), já conheciam a relação entre traumas cranianos e atividade epiléptica envolvendo o lado oposto do corpo. Apesar da observada associação com injúria física, a epilepsia era atribuída à possessão demoníaca. Epilepsia também foi associada a poderes de presciência e poderes criativos não usuais[14].

A moderna análise neurobiológica da epilepsia começou com o trabalho de John Hughlings Jackson no Queen Square em Londres, em 1860. Epilepsia foi por ele descrita, em 1870, como um desarranjo intermitente do sistema nervoso devido a “uma descarga cerebral sobre os músculos excessiva e desordenada”, e a moderna eletrofisiologia não oferece evidências contrárias. Jackson observou que as crises epiléticas não necessariamente comprometeriam a consciência, mas poderiam estar associadas a sintomas focais como abalos em um membro superior. Essa observação foi o primeiro reconhecimento formal do que hoje denominamos crise focal (ou parcial). Ele também observou pacientes cujas crises iniciavam com sintomas focais e então progrediam para crises com perda de consciência (crises parciais complexas). 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[16].

Na sociedade contemporânea, a frequência e a importância da epilepsia são bem reconhecidas. Estima-se a prevalência de epilepsia, definida por indivíduos em uso de anticonvulsivante ou aqueles que tiveram ao menos uma crise nos últimos 5 anos, em 1.5% em países desenvolvidos e em 5% em países em desenvolvimento[1]. Estudos mostram que 5.0% das pessoas irão apresentar uma crise epiléptica em algum momento da vida.[1, 17].

Vista em seus múltiplos contextos, a primeira crise solitária, ou um *cluster* de crises, pode ocorrer no curso de muitas doenças clínicas: alcoolismo, uremia, intoxicações medicamentosas (antipsicóticos, antidepressivos tricíclicos, lítio) ou abstinência de alguns medicamentos (sobretudo benzodiazepínicos e barbitúricos). Isto indica que o córtex cerebral foi comprometido pela doença, primária ou secundariamente. Crises convulsivas podem – se repetidas por minutos, como em um *status epilepticus* – ameaçar a vida. Igualmente importante uma crise ou uma série de crises pode ser uma manifestação de uma doença neurológica subjacente que demande investigação e tratamento, como no caso de tumores cerebrais.

Situação mais comum é a de uma crise dentre uma série de outras ao longo de um período da vida do paciente e no qual a maioria das crises é mais ou menos semelhante. Isto pode resultar de uma lesão cerebral “resolvida” (ocorrida no passado, mesmo intra-útero, por vezes até então assintomática) decorrente de um insulto cerebral (encefalite, acidente

vascular cerebral, traumatismo craniano) - são as Epilepsias Secundárias (ou Sintomáticas). Técnicas cada vez mais modernas de Ressonância Magnética (RM) vêm mostrando zonas de displasia cortical, esclerose hipocampal, ambas, lesões epileptogênicas – também geradores potenciais das Epilepsias Sintomáticas.

Há ainda os tipos de epilepsia em que nenhuma lesão cerebral ou base patológica pode ser identificada senão por uma tendência genética. Estas epilepsias são ditas primárias (ou idiopáticas), categoria que inclui formas hereditárias como certas crises tônico-clônica generalizadas e crises de ausência.

As características fisiológicas das crises não são as únicas considerações no cuidado e no manejo de pacientes com epilepsia. Fatores psicológicos também são extremamente importantes. Em particular, o diagnóstico de epilepsia ainda carrega um estigma social que pode afetar todos os aspectos da vida do paciente, incluindo direção, trabalho, educação, relações interpessoais.

2.1.1 – Classificação das Síndromes Epilépticas

Os fatores que influenciam um tipo de crise e sua severidade podem frequentemente ser enquadrados em padrões de sintomas, resultando na identificação de uma síndrome epiléptica. A atual classificação das epilepsias – embora em contínua atualização – baseia-se na evolução clínica, mais do que em mecanismos celulares, moleculares ou genéticos. As variáveis principais são a presença de uma lesão focal e se há ou não uma causa identificável. A maioria das epilepsias do adulto é classificada como sintomática, isto é, epilepsias relacionadas à lesão focal. Nesta categoria incluem-se, por exemplo, traumas,

acidentes vasculares cerebrais (AVCs), tumores e infecções/infestações. Esta classificação tem implicações prognósticas e terapêuticas.

Abaixo a classificação das Síndromes Epilépticas em uso atualmente, datada de 1989, produzida pela ILAE – Liga Internacional contra a Epilepsia:

Classificação das Epilepsias e Síndromes Epilépticas (ILAE – 1989):[18]

1. Epilepsias e síndromes relacionadas com a localização

1.1. Idiopáticas (com o início relacionado com a idade)

- Epilepsia benigna da infância com ponta centro-temporal
- Epilepsia benigna da infância com paroxismos occipitais
- Epilepsia primária da leitura

1.2. Sintomáticas

- Epilepsia parcial contínua
- Síndromes caracterizadas por crises com fatores precipitantes
- Epilepsia do lobo frontal
- Epilepsia do lobo temporal
- Epilepsia do lobo parietal
- Epilepsia do lobo occipital

1.3. Criptogênicas/Provavelmente Sintomáticas

2. Epilepsias e síndromes generalizadas

2.1. Idiopáticas (com início relacionado com a idade)

- Convulsão neonatal benigna
- Epilepsia mioclônica benigna da infância

- Epilepsia ausência da infância
- Epilepsia ausência juvenil
- Epilepsia mioclônica juvenil
- Epilepsia tônico-clônica generalizada do despertar
- Outras epilepsias generalizadas idiopáticas
- Epilepsias precipitadas por fatores específicos

2.2. Criptogênicas ou sintomáticas

- Síndrome de West
- Síndrome de Lennox-Gastaut
- Epilepsia com crises mioclono-astáticas
- Epilepsia com ausências mioclônicas

2.3. Sintomáticas

- Etiologia inespecífica
- Síndromes específicas

3. Epilepsias e síndromes indeterminadas, focais ou generalizadas

- Crises somente na vigência de alterações metabólicas
- Crises somente na vigência de alterações tóxicas
- Crise neonatal
- Epilepsia mioclônica severa da infância
- Epilepsia com ponta-onda contínua durante o sono lento
- Epilepsia-afasia adquirida
- Epilepsias indeterminadas

4. Síndromes especiais

- Crises situacionais
- Convulsões febris
- Crises isoladas ou estado de mal epiléptico isolado

2.2 – Cefaleia

De todos os estados dolorosos que afetam o homem, a cefaleia é indubitavelmente o mais freqüente, rivalizando com a lombalgia entre as causas mais comuns de consulta médica geral. Sua importância, já ressaltada em textos de assírios e babilônicos, foi devidamente assinalada na literatura médica quando Hipócrates descreveu pela primeira vez um caso de migrânea.

A noção de dor de cabeça como uma queixa comum é fato comprovado em diversos estudos populacionais; porém, o conhecimento detalhado da natureza dos diversos tipos de cefaleia só teve progresso significativo nas últimas décadas do século XX. Para isso contribuíram grandemente os progressos na epidemiologia, nas tecnologias de imagem, no desenvolvimento de novas drogas.

As cefaleias podem ser desencadeadas por diversos fatores, muito deles, doenças clínicas comuns – mais ou menos graves - como sinusite, processos infecciosos da cavidade oral, crise hipertensiva. Há ainda doenças do próprio sistema nervoso: meningite, hemorragia subaracnóide, neuralgias, hipertensão intracraniana. Por fim, mas não de menor importância, há as cefaleias primárias, que – diferente das anteriormente citadas – não têm uma doença de base a desencadeá-las. Assim, as cefaleias são classificadas em primárias e

secundárias (ou sintomáticas). Dentre as cefaleias primárias estão a migrânea (com prevalência de 15-17% em mulheres e cerca de 6% em homens)[19], a cefaleia tensional e a cefaleia em salvas.

2.2.1 – Classificação Internacional da Cefaleias

A atual “Classificação Internacional das Cefaleias”[20, 21] foi elaborada pelo *Headache Classification Committee of the International Headache Society*(IHS), e publicada em 2004. Em resumo, ela divide as cefaleias em Primárias (itens de 1 a 4) e Secundárias (itens de 5 a 14), cada tipo com diversas subdivisões. Citaremos, para não nos estendermos, os subtipos principais:

1. Migrânea
2. Cefaleia tensional
3. Cefaleia em Salvas e outras Algias Trigeminais Autonômicas
4. Outras Cefaleias Primárias
5. Cefaleias atribuídas a Trauma de Crânio ou Cervical
6. Cefaleias atribuídas a outros distúrbios vasculares cranianos ou cervicais
7. Cefaleia atribuída a outros distúrbios intracranianos não-vasculares
8. Cefaleia atribuída a uso de substâncias ou sua abstinência
9. Cefaleia atribuída a infecção
10. Cefaleia atribuída a distúrbios da homeostase
11. Cefaleia atribuída a distúrbios do crânio, pescoço, olhos, ouvidos, seios paranasais, dentes, cavidade oral, ou outras estruturas faciais ou cranianas

12. Cefaleia atribuída a distúrbio psiquiátrico
13. Neuralgias cranianas e causas centrais de dor facial
14. Outras Cefaleias, Neuralgias Cranianas, Dores Centrais ou Faciais Primárias.

2.3 – Epilepsia e Cefaleia

Cefaleia e epilepsia são condições paroxísticas. A ocorrência simultânea destas duas doenças é bem reconhecida, sendo primeiramente observada por Gowers[22]. A cefaleia acompanha a epilepsia em aproximadamente 43 a 65% dos casos[23, 24], dependendo dos critérios utilizados, principalmente do tipo de síndrome epiléptica estudada. Ela pode ser caracterizada com peri-ictal (ocorre no período entorno das crises epiléticas), subdividida em pré-ictal, ictal e pós-ictal, ou em não relacionada temporalmente com as crises (interictal).

A cefaleia **pós-ictal** é um achado comum nas crises tônico-clônicas generalizadas, mas também ocorre após crises parciais complexas originadas no lobo temporal[25-28], em crises do lobo occipital, do lobo frontal. Schon[25] e colaboradores estudaram a prevalência deste tipo de cefaleia e encontraram que 50% dos pacientes com crises generalizadas apresentam-na. Em recente “Expert Opinion”, publicada na Revista *Headache*, Gladstein[28] interrogou se a cefaleia pós-ictal poderia ser um tipo de migrânea; e há ainda estudos [29, 30] que sugerem que exista uma “migrânea relacionada à epilepsia”.

O tipo **pré-ictal** pode ser dividido em precoce (iniciando menos de 30 minutos antes da crise) e prodrômica (24 horas a 30 minutos antes da crise). A cefaleia pré-ictal deve ser adequadamente diferenciada da cefaleia que ocorre durante a crise, ou seja, **ictal**.

A cefaleia pré-ictal vem sendo estudada por Bernasconi[31, 32] e cols, que demonstraram uma correlação entre o lado em que a cefaleia ocorre e o lado onde as descargas epilépticas iniciam: ou seja, a cefaleia pré-ictal poderia ter valor localizatório. Förderreuther e cols.[14], contudo, não observaram esta correlação.

Karaali-Savrun[4] e colaboradores realizaram estudo compreendendo diferente tipos de epilepsia e dividindo-as em generalizadas e focais e observou uma prevalência de 40.7% para cefaleias interictais e de 58.51% para cefaleias peri-ictais. Sylvertsen, utilizando os mesmos critérios, encontrou 52% de cefaleia interictal, 44% pós-ictal e 4-15% de pré-ictal.

Uma possível correlação entre migrânea e epilepsia vem sendo debatida há décadas. Em 1898 um editorial do *Journal of American Medical Association* (JAMA) abordou a “necessidade de se encontrar uma explicação plausível para a longamente conhecida afinidade entre migrânea e epilepsia”[33]. Há autores que têm apontado suas similaridades e que as consideram fortemente correlacionadas, como Hughlings Jackson, Charcot e Dejerine. Outros reforçam as diferenças entre as doenças, o que resultou na frase de Willian Gowers: “A mais frequente relação entre migrânea e epilepsia é um diagnóstico incorreto”[34]. A associação entre migrânea e epilepsia é particularmente interessante, pois ambas ocorrem em crises e por vezes simulam uma a outra. Ambas são condições paroxísticas que cursam com disfunção cortical durante as crises, que podem gerar alterações ao eletroencefalograma[29], à ressonância magnética funcional e à tomografia por emissão de pósitrons durante os episódios e que podem ser desencadeadas por fatores comuns: hormonal, privação de sono, trauma cerebral. Migrânea e epilepsia podem ter fatores etiológicos comuns como trauma cerebral, malformações arteriovenosas, doenças

mitocondriais ou Síndrome de Sturge-Weber. Nem migrânea nem epilepsia são desordens clínicas únicas, cada uma constituindo uma família heterogênea de doenças. Há variados tipos de migrânea, como há de epilepsia. E ambas contam com classificações internacionalmente aceitas e utilizadas[18, 21, 35].

Adicionalmente, há síndromes epiléticas que são mais associadas à migrânea do que se poderia esperar apenas por coincidência: Epilepsia Familiar do Lobo Occipital[36], Epilepsia Rolândica, Epilepsia Mioclônica do Adulto, Epilepsia do Tipo Ausência e Epilepsia do Lobo Temporal (ELT)[12, 37].

A prevalência de epilepsia em enxaquecosos é da ordem de 1% a 17%, com mediana de 5,9%, acima da prevalência na população, estimada em 1%[38].

Em migrânea, três genes ligados a formas autossômicas dominantes de Migrânea Hemiplégica Familiar (FHM – Familiar hemiplegic migraine) estão mapeados[23, 39]: CACNA1A (FHM1), ATP1A2 (FHM2) e SCN1A (FHM3)[40]. O gene CACNA1A da FHM1 codifica uma subunidade do canal de cálcio tipo Q. Mutações nesse gene estão associadas, além de a migrânea (presente em mais da metade das famílias com FHM1), a epilepsia idiopática e a ataxia cerebelar. Ao menos 7 dessas mutações já foram reconhecidas. Na FHM2, o gene responsável é o ATP1A2 que codifica a subunidade alfa do sódio/potássio ATPase – dez mutações desse gene já foram associadas a epilepsia: tanto a síndromes com crises parciais quanto com crises generalizadas[40]. O mais recente gene que teve uma mutação descrita em FHM (FHM3)[41], o SCN1A, já era previamente associado a várias formas de epilepsia: epilepsia generalizada com crises febris na infância, epilepsia mioclônica severa da infância e outras síndromes raras.

Nas últimas duas décadas a ligação entre migrânea e epilepsia tem se estendido ao tratamento, uma vez que alguns antiepilépticos têm demonstrado um efeito profilático contra a migrânea, possivelmente por inibir a Depressão Alastrante[42]. Nas crises de migrânea e epilepsia uma alteração paroxística da atividade cortical ocorre, na epilepsia com hiperexcitação e na migrânea com hiperexcitação ou hipoexcitação (depressão alastrante). Gorji e Speckmann[43, 44] demonstraram que a depressão alastrante pode exacerbar a atividade epileptiforme em preparações de córtex humano provenientes de cirurgia da epilepsia.

Muito ainda está por ser estabelecido em termos fisiopatológicos, mas já está claro que em ambas as condições há envolvimento do metabolismo do glutamato[45], do GABA[46], da serotonina[47, 48] e da dopamina[49], e na função de canais iônicos[50].

A comorbidade entre cefaleia e epilepsia deve receber especial atenção uma vez que pode influenciar na a escolha da droga antiepiléptica, na adesão ao tratamento e – em última instância - na qualidade de vida do indivíduo acometido[23, 51].

3. Objetivos

Estudar a prevalência de cefaleia e de migrânea em portadores de epilepsia e em controles; correlaciona-la às diversas síndromes epiléticas; identificar potenciais fatores de risco associados; verificar o reconhecimento da condição pela equipe médica assistente e os tratamentos propostos.

4. Pacientes e Métodos

4.1 - Delineamento

Estudo transversal em amostra de pacientes com Epilepsia e controles não-epilépticos pareados por idade e sexo, identificando a ocorrência de cefaleia e suas variáveis.

4.2 - População em Estudo

Amostra de 189 pacientes consecutivos, com diagnóstico de epilepsia atendidos pelo serviço de neurologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre e 175 controles (estes, acompanhantes de pacientes do ambulatório, desde que não geneticamente relacionados, não “parentes”). 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

- Diagnóstico estabelecido de epilepsia.

- Controles

- Não portadores de epilepsia
- Pessoas que vêm ao ambulatório como acompanhantes dos pacientes (mesma população de origem dos epiléticos).

Critérios de exclusão

- Não consentimento em participar do estudo.
- Retardo mental
- Coexistência de doença neurológica potencialmente associada à cefaleia

4.3 - Variáveis em Estudo

As variáveis em estudo foram a ocorrência ou não de epilepsia (pacientes e controles), a síndrome epilética correspondente (epilépticos) e a ocorrência de cefaleia. Foram avaliados ainda: tipo de cefaleia (cefaleia tipo tensional, migrânea e outras – conforme a Classificação Internacional das Cefaleias), sua correlação com a ocorrência das convulsões (interictal, ictal, pós-ictal ou pré-ictal) e o tratamento utilizado pelos pacientes (prescrito ou auto-administrado; tratamento das crises e/ou profilático).

4.4 - Detecção das Variáveis em Estudo

Uma entrevista semi-estruturada (anexo 1) foi conduzida com pacientes com diagnóstico estabelecido de epilepsia e com controles, visando identificar a ocorrência de cefaleia, o tipo de dor - conforme a Classificação da IHS - e o tratamento utilizado (prescrito por médico ou auto-administrado). O questionamento inicial foi: “o Senhor/Senhora apresentou dor de cabeça de forma repetida no último ano?”.

4.5 - Análise Estatística

Os dados foram coletados em protocolo específico (Anexo 1).

As análises estatísticas foram realizadas com o software SPSS versão 16.0 (Chicago, IL). As diferenças entre as variáveis foram aferidas através da utilização do teste t de student para amostras independentes e teste de Fisher de duas vias para variáveis categóricas, com Odds Ratio (O.R.) e respectivos intervalos de confiança (95% I.C.). Nessas análises, O.R e O.R. ajustados foram estimados também por regressão logística. O efeito independente de cada variável analisada foi determinado através de regressão logística. A Regressão englobou dados para os quais o p foi inferior a 0.20 ou aquelas variáveis com plausibilidade biológica.

Foi considerado estatisticamente significativo um valor de $p < 0.05$ para as associações estudadas. A correção de Bonferroni não foi utilizada devido ao aumento considerável de erro tipo II[52].

4.6 - Ética

O protocolo foi submetido às Comissões Científica e de Ética do HCPA para sua realização.

Somente foram incluídos os indivíduos que compreenderam e concordaram com os termos do consentimento informado, autorizando o uso dos dados referentes à avaliação clínica deste trabalho.

5. Equipe de Pesquisa

Colaboração com o Grupo de Pesquisa do Serviço de Neurologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre; Dra. Renata Londero, Dr. José Augusto Bragatti, Dra. Carolina Machado Torres, Dra. Angélica Dal Pizzol, Dr. Marino Muxfeldt Bianchin.

6. Resultados

Pacientes com epilepsia primária e secundária (n=189), com crises de início focal ou generalizado, em tratamento continuado no ambulatório de epilepsia do Hospital de Clínicas foram incluídos no estudo como grupo em estudo. Adicionalmente, foram estudados 175 indivíduos sem epilepsia, acompanhantes não geneticamente relacionados de pacientes. Foram analisados 364 indivíduos, sendo 185 do sexo feminino (50.8%) e com idades de 12 a 78 anos (média=43.73, DP=15.02).

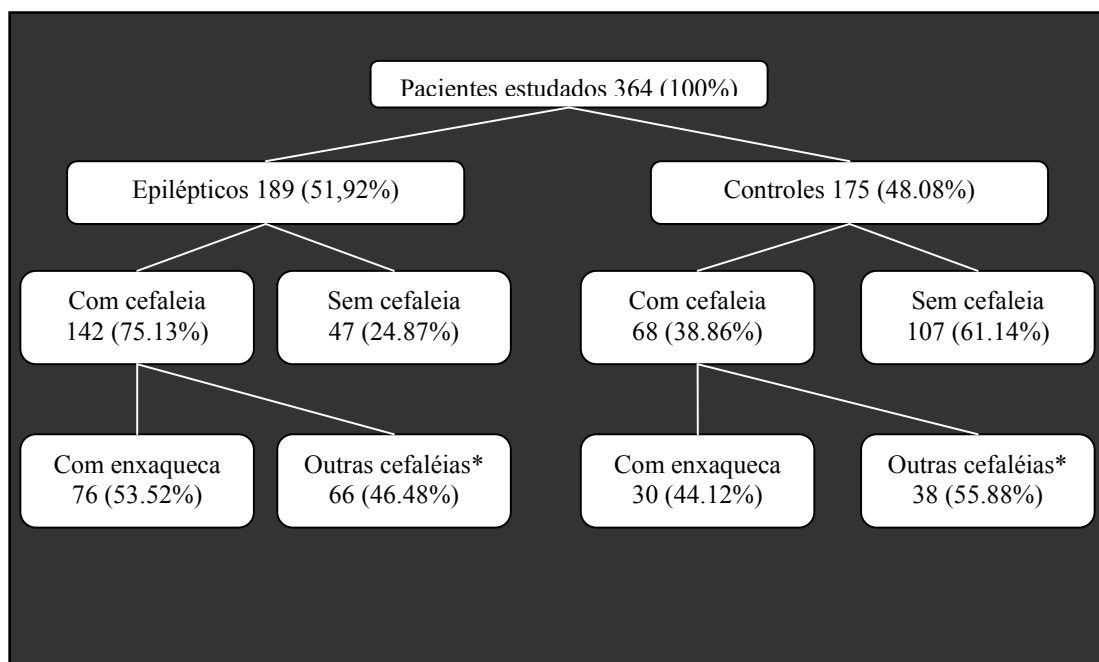


Ilustração 1: distribuição dos pacientes na amostra (porcentagem sobre o n=364). * Engloba cefaléias primárias que não migrânea e cefaléias secundárias.

6.1 - Pacientes e Controles

No grupo de 364 indivíduos estudados, 210 (57.7%) tinha algum tipo de cefaleia, sendo estes 142 (75.1%) do grupo de portadores de epilepsia e 68 (38.9%) do grupo controle (OR=4.75, IC95%=3.04-7.45, $p<0.001$). Esta cefaleia preenchia critérios para migrânea em 29.1% da amostra, com uma distribuição de 76 (40.2%) pacientes com epilepsia para 30 (17.1%) controles, havendo também diferença entre os grupos (OR=3.25, IC 95%=1.99-5.30, $p<0.001$). Tais dados são mostrados na Tabela 1 e nas Ilustrações 2 e 3.

Quanto às características da cefaléia, não houve diferença entre os grupos controle e portadores de epilepsia no que se refere à localização da cefaleia (frontal, temporo-parietal,

posterior ou holocraniana), a haver aura, à frequência e à intensidade da dor, tanto analisando cefaléia de um modo geral quanto analisando migrânea isoladamente.

Não houve diferença significativa quanto à idade e sexo entre os grupos, como pode ser visto na Tabela 2. Os indivíduos do grupo controle tiveram em média escolaridade superior àquela dos portadores de epilepsia (8.26 x 6.94 anos, $p=0.04$). O número de pacientes que estão em benefício pelo Instituto Nacional de Seguridade Social (INSS) foi significativamente maior que o número de controles na mesma situação (29.3% x 6.9%, OR=5.63, IC95%=2.88-11.02, respectivamente; $p<0.001$).

A cefaléia de curta duração – inferior a 1 hora – foi mais frequente em portadores de epilepsia em relação a controles (OR=2.20, IC95%=1.02-4.72, $p=0.05$), bem como o caráter pulsátil (OR=0.53, IC95%=0.29-0.96, $p=0.04$). Também na comparação entre pacientes com migrânea e controles com esta condição a ocorrência de cefaléia de curta duração apresentou tendência a ser mais prevalente no primeiro grupo, embora sem alcançar significância estatística (OR=5.42, IC95%=0.67-43.74, $p=0.10$). Quanto ao caráter pulsátil, não houve diferença quando se comparou portadores de epilepsia contra controles.

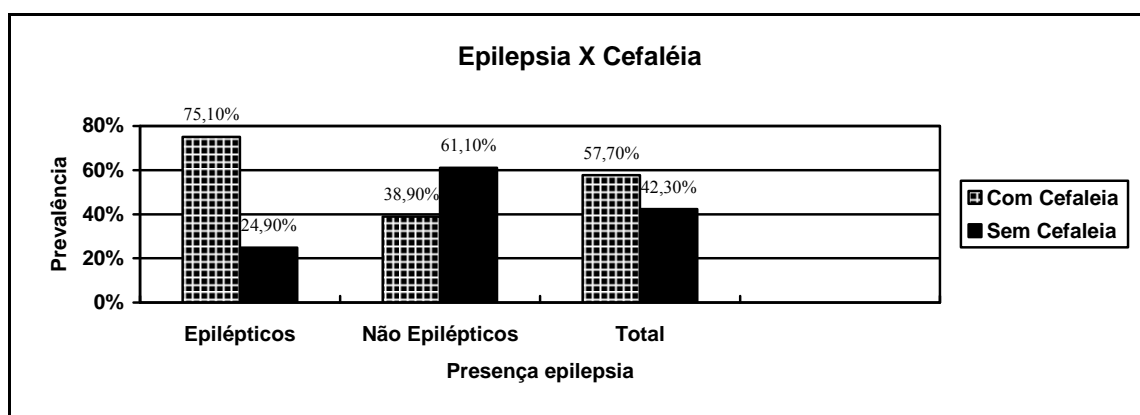


Ilustração 2: Distribuição dos portadores de epilepsia e Controles nos grupos com e sem cefaléia.

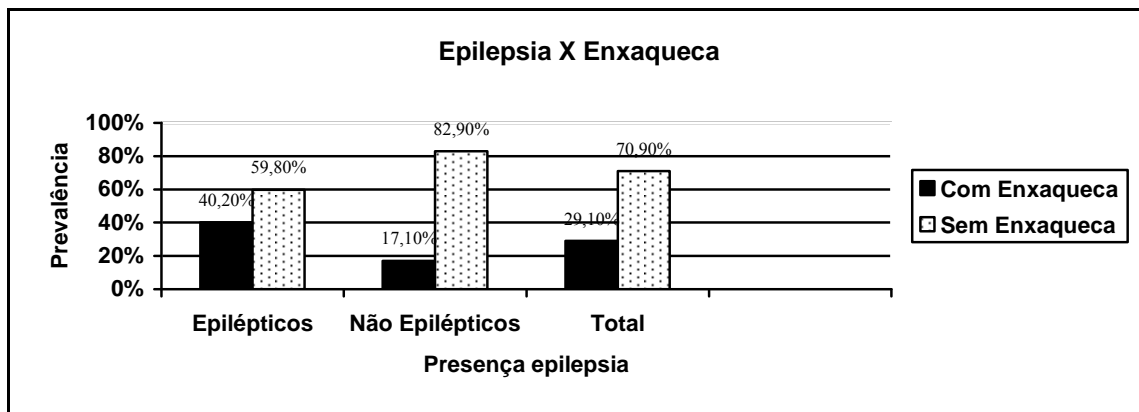


Ilustração 3: Distribuição dos portadores de epilepsia e Controles nos grupos com e sem migrânea.

Pacientes com epilepsia apresentaram uma tendência maior a usar medicação preventiva para a cefaleia (17,6% x 8,8%, respectivamente, $OR=0.45$, $IC95\%=0.18-1.16$, $p=0.10$), e a usar medicação abortiva da crise não prescrita por médico (medicação prescrita por médico: 39,4% em portadores de epilepsia x 50% em controles, $OR=0.65$, $IC=0.36-1.17$, $p=0.02$), embora este primeiro dado não tenham alcançado significância estatística, o que é apontado na Tabela 3.

Tabela 1 – Prevalência de cefaléia e de migrânea em pacientes e em controles

Variável	Todos (n=364)	Portadores de epilepsia (n=189)	Controles (n=175)	O.R. (95% I.C.)	p
Presença de cefaleia	210 (57.7%)	142 (75.1%)	68 (38.9%)	4.75 (3.04-7.45)	<0.001(*)
Presença de migrânea	106(29.1%)	76 (40.2%)	30 (17.1%)	3.25 (1.99-5.30)	<0.001(*)

As porcentagens relacionadas aos dados quantitativos referem-se ao total mostrado na primeira linha da tabela. p = valor de p para intervalo de confiança de 95%; (*) significativo.

Tabela 2 - Variáveis demográficas em pacientes portadores de epilepsia e em controles

Variável	Todos (n=364)	Epilépticos (n=189)	Controles (n=175)	O.R. (95% I.C.)	p
Idade (DP)	43.73(DP=15.02)	43.32(DP=15.00)	44.16(DP=15.07)	-	0.60
Sexo feminino	185(50.8%)	97(51.3%)	88(50.3%)	0.96(0.64-1.45)	0.92
Escolaridade em anos (DP)	7.58(DP=4.36)	6.94 (DP=4.63)	8.26 (DP=3.95)	-	0.04
No INSS	63(18.1%)	51(29.3%)	12(6.9%)	5.63(2.88-11.02)	<0.001(*)
Atividade laboral: intelectual	107(34.9%)	51(37.8%)	56(32.6%)	1.26(0.78-2.02)	0.40

As porcentagens relacionadas aos dados quantitativos referem-se ao total mostrado na primeira linha da tabela. O.R.= *odds ratio*; p = valor de p para intervalo de confiança de 95%; DP = desvio padrão; (*) significativo.

Tabela 3 - Variáveis clínicas da cefaleia em pacientes e controles

Variável	Todos (n=210)	Portadores de epilepsia (n=142)	Controles (n=68)	O.R. (95% I.C.)	P
Frequência diária (DP)	24 (11.4%)	5 (7.4%)	19 (13.4%)	1.95 (0.69-5.45)	0.25
Intensidade (DP)	7 (DP=2)	7.21 (DP=1.88)	7.07 (DP=2.16)	-	0.56
Duração inferior a 1 hora	49 (23.3%)	39 (27.5%)	10 (14.7%)	2.20 (1.02-4.72)	0.05(*)
Presença de aura	30 (14.3%)	9 (13.2%)	21 (14.8%)	1.14 (0.50-2.64)	0.85
Presença de náuseas e/ou vômitos	100 (47.6%)	26 (38.2%)	74 (52.1%)	1.76 (0.98-3.17)	0.08
Cefaleia frontal	122 (58.1%)	38 (55.9%)	84 (59.2%)	1.14 (0.64-2.05)	0.66
Cefaleia posterior	35 (16.7%)	10 (14.7%)	25 (16.7%)	0.53 (0.26-1.04)	0.07
Cefaleia temporo-parietal	43 (20.5%)	19 (27.9%)	24 (16.9%)	1.24 (0.56-2.75)	0.69
Cefaleia unilateral	107 (51%)	31 (45.6%)	76 (53.5%)	1.37 (0.77-2.46)	0.34
Cefaleia pulsátil	114 (54.3%)	44 (64.7%)	70 (49.3%)	0.53 (0.29-0.96)	0.04(*)
Cefaleia em pressão	69 (32.9%)	19 (27.9%)	50 (35.2%)	1.40 (0.75-2.64)	0.35
Cefaleia em pontadas	19 (9.0%)	3 (4.4%)	16 (11.3%)	2.75 (0.77-9.79)	0.13
Cefaleia piora com atividade física	119 (56.7%)	31 (45.6%)	88 (62.0%)	0.51 (0.29-0.92)	0.03(*)
Dor compromete AVDs	126 (60.0%)	34 (50.0%)	92 (64.8%)	0.54 (0.30-0.98)	0.05(*)
Usa medicação para dor	177 (84.3%)	64 (94.1%)	113 (79.6%)	4.11 (1.38-12.21)	0.01(*)
Efeito positivos do uso de analgesia	172 (81.9%)	63 (92.6%)	109 (76.8%)	0.26 (0.10-0.71)	0.04(*)
Medicação para crises prescrita por médico	90 (42.95%)	56 (39.4%)	34 (50.0%)	0.65 (0.36-1.17)	0.18

Uso de profilaxia para cefaléia	31 (14.8%)	25 (17.6%)	6 (8.8%)	0.45 (0.18-1.16)	0.10
--	------------	------------	----------	------------------	------

As porcentagens relacionadas aos dados quantitativos referem-se ao total mostrado na primeira linha da tabela. p = valor de p para intervalo de confiança de 95%; DP = desvio padrão; AVDs = atividades da vida diária; (*) significativo.

Tabela 4 - Variáveis clínicas da migrânea em pacientes e controles

Variável	Todos (n=103)	Portadores de epilepsia (n=74)	de Controles (n=29)	O.R. (95% I.C.)	P
Frequência diária (DP)	15 (14.6%)	12 (16.2%)	3 (10.3%)	1.68 (0.44-6.44)	0.55
Intensidade (DP)	7.99 (DP=1.53)	7.69 (DP=1.76)	8.11 (DP=1.43)	-	0.21
Duração inferior a 1 hora	13 (12.6%)	12 (16.2%)	1 (3.4%)	5.42 (0.67-43.74)	0.10
Presença de aura	29 (28.2%)	8 (27.6%)	21 (28.4%)	1.04 (0.40-2.71)	1.00
Presença de náuseas e/ou vômitos	82 (79.6%)	60 (81.1%)	22 (75.9%)	1.36 (0.49-3.82)	0.59
Cefaleia frontal	61 (59.2%)	19 (65.5%)	42 (56.8%)	0.69 (0.28-1.69)	0.51
Cefaleia posterior	15 (14.6%)	12 (16.2%)	3 (10.3%)	1.68 (0.4-6.44)	0.79
Cefaleia temporo-parietal	22 (21.4%)	15 (20.3%)	7 (24.1%)	0.80 (0.29-2.22)	0.69
Cefaleia unilateral	61 (59.2%)	46 (62.2%)	15 (51.7%)	1.53 (0.66-3.65)	0.38
Cefaleia pulsátil	73 (70.9%)	52 (70.3%)	21 (72.4%)	0.90 (0.35-2.34)	1.00
Cefaleia em pressão	18 (17.5%)	13 (17.6%)	5 (17.2%)	1.02 (0.33-3.18)	1.00
Cefaleia em pontadas	9 (8.7%)	7 (9.5%)	2 (6.9%)	1.41 (0.28-7.23)	1.00
Cefaleia piora com atividade física	77 (74.8%)	59 (79.7%)	18 (62.1%)	0.42 (0.16-1.07)	0.08
Dor compromete AVDs	80 (77.7%)	61 (82.4%)	19 (65.5%)	0.41 (0.15-1.07)	0.07
Usa medicação para dor	96 (93.2%)	67 (90.5%)	29 (100.0%)	0.70 (0.61-0.80)	0.19

Efeito positivos do uso de analgesia	93 (90.3%)	64 (86.5%)	29 (100.0%)	1.45 (1.27-1.67)	0.06
---	------------	------------	-------------	------------------	------

As porcentagens relacionadas aos dados quantitativos referem-se ao total mostrado na primeira linha da tabela. p = valor de p para intervalo de confiança de 95%. AVDs = atividades da vida diária; DP = desvio padrão; O.R. = *odds ratio*.

6.2 - Indivíduos epiléticos

O grupo estudado constituiu-se de 189 pacientes consecutivos do ambulatório de epilepsia, com diagnóstico estabelecido da doença. Pacientes do sexo feminino representavam 51.3% da amostra. O Eletroencefalograma de superfície evidenciou atividade epileptiforme em 83.6% dos pacientes; em 41.3% dos pacientes esta atividade era à esquerda, em 17.5% era bilateral e em 5.3% era generalizada. Oitenta e nove por cento dos pacientes tinha exame de imagem (Tomografia ou Ressonância Magnética), que era alterado em 41% dos casos.

Não houve diferença estatisticamente significativa entre portadores de epilepsia com e sem cefaléia nos dados relativos à escolaridade, necessidade de afastamento da atividade laboral e tipo de atividade laboral (intelectual *versus* física). Por outro lado, pacientes com epilepsia e cefaleia eram mais jovens (41.89 *versus* 47.64 – $p=0.023$), pertenciam predominantemente ao sexo feminino (57.75% *versus* 31.91% - OR=0.34, IC95%=0.17-0.69 $p=0.002$) e apresentavam mais frequentemente história familiar de epilepsia, cefaléia e migrânea, conforme mostrado nas Tabelas 5 e 6.

Pacientes com epilepsia do tipo generalizada idiopática representaram 5.29% (11 pacientes) da amostra. Trinta e quatro por cento da amostra de portadores de epilepsia (65 pacientes) se constituiu de epilepsia do lobo temporal (ELT). Epilepsias do lobo frontal, parietal e occipital representaram respectivamente 7.94%, 2.65% e 0.53% (15, 5 e 1 pacientes) da amostra. A análise dos dados relativos à síndrome epilética não mostrou

diferença entre os grupos com e sem cefaleia, sugerindo que a síndrome não influencia em sua ocorrência, como visto na Tabela 6.

Tabela 5 – Variáveis demográficas em portadores de epilepsia com e sem cefaléia

Variável	Todos (n=189)	Sem cefaleia (n=47)	Com cefaleia (n=142)	O.R. (95% I.C.)	p
Idade (DP)	43.32 (DP=15.07)	47.64 (DP=15.67)	41.89 (DP=14.64)	-	0.023
Sexo feminino	97(51.30%)	15 (31.91%)	82 (57.75%)	0.34 (0.17-0.69)	0.002(*)
Escolaridade em anos (DP)	6.94 (DP=4.63)	6.89 (DP=4.18)	6.96 (DP=4.78)	-	0.94
No INSS	51 (27.27%)	10 (21.28%)	41 (28.87%)	1.87 (0.70-4.98)	0.26
Atividade laboral: intelectual	51 (26.98%)	11 (23.40%)	40 (28.17%)	1.21 (0.53-2.78)	0.68

As porcentagens relacionadas aos dados quantitativos referem-se ao total mostrado na primeira linha da tabela. O.R.= *odds ratio*; DP = desvio padrão; *p*= valor de *p* para intervalo de confiança de 95%; (*) significativo.

Tabela 6 – Variáveis clínicas em portadores de epilepsia com e sem cefaléia

Variável	Todos (n=189)	Sem cefaleia (n=47)	Com cefaleia (n=142)	O.R. (95% I.C.)	p
Idade de início da epilepsia em anos	23.71 (DP=19.08)	28.57 (DP=22.82)	22.11 (DP=17.47)	-	0.04
Tempo médio do diagnóstico de epilepsia em anos (S.D.)	19,62 (15.14)	18.64 (DP=15.40)	19.95 (DP=15.10)	-	0.61
Presença de crises TCG	147 (77.78%)	36 (76.60%)	111 (78.17%)	1.09 (0.50-2.39)	0.84
Epilepsia do lobo frontal	27 (14.29%)	8(17.78%)	19 (13.79%)	0.75 (0.31-1.85)	0.63
Epilepsia do lobo temporal	121 (64.02%)	29 (61.70%)	92(64.79%)	1.14 (0.58-2.26)	0.73
Epilepsia do córtex posterior	18 (9.52%)	5(10.63%)	13(9.15%)	0.85 (0.29-2.51)	0.78
Epilepsia generalizada primária	13 (6.88%)	2 (4.3%)	11 (7.7%)	1.89 (0.40-8.85)	0.52
Crises refratárias	19 (10.05%)	4 (8.51%)	15 (10.56%)	1.27 (0.40-4.03)	0.79
Uso de VPT	36 (19.05%)	9 (19.14%)	27 (19.01%)	0.99 (0.43-2.29)	1.00
Uso de topiramato	3 (1.59%)	0	3 (2.12%)	0.75 (0.69-0.81)	0.58
Uso de TPM e/ou VPT	37 (15.58%)	9 (19.15%)	28 (19.71%)	1.04 (0.45-2.39)	1.00
Uso de carbamazepina	123 (65.08%)	26 (55.32%)	97 (68.31%)	1.74 (0.89-3.42)	0.12
Uso de fenobarbital	58 (30.69%)	14 (29.79%)	44 (30.99%)	1.06 (0.52-2.17)	1.00
Uso de benzodiazepínico	23 (12.17%)	7 (14.89%)	16 (11.27%)	0.73 (0.28-1.89)	0.75

História familiar de cefaléia	92 (48.68%)	7 (14.89%)	85 (59.86%)	8.52 (3.57-20.35)	<0.001
História familiar de migrânea	68 (35.98%)	2 (4.26%)	66 (46.48%)	19.53 (4.56-83.65)	<0.001
História familiar de epilepsia	91 (48.15%)	16 (34.04%)	75 (52.82%)	2.17 (1.09-4.31)	0.029(*)

As porcentagens relacionadas aos dados quantitativos referem-se ao total mostrado na primeira linha da tabela. DP = desvio padrão; O.R.= *odds ratio*; *p*= valor de *p* para intervalo de confiança de 95%; VPT = ácido valpróico; TPM = topiramato; (*) Significativo.

A ocorrência de crises tônico-clônicas generalizadas e o tempo médio de duração da epilepsia não foram diferentes entre os grupos (OR=1.09; IC95%=0.50-2.39; $p=0.85$ e sem cefaléia=18,64; DP=15.40 *versus* com cefaléia=19,95; DP=15.10; $p=0.61$, respectivamente), enquanto a idade de início da epilepsia foi mais precoce para pacientes com cefaleia (Início em pacientes sem cefaléia=28.57 anos; DP=22.82 *versus* início em pacientes sem cefaleia= 22.11 anos; DP=17.47; $p=0.04$).

A presença de história familiar de epilepsia (OR=2.17; IC 95%=1.09-4.31; $p=0.029$), de cefaleia (OR=8.52; IC 95%=3.57-20.35; $p<0.001$) e de migrânea (OR=19.53; IC 95%=4.56-83.65; $p<0.001$) foi marcadamente mais presente no grupo de portadores de epilepsia.

Quanto à correlação temporal entre as crises epiléticas e a ocorrência de cefaleia, a maioria dos pacientes apresenta crises interictais (57 pacientes, 40.1%). A cefaleia ocorreu no período pré-ictal precoce, pré-ictal imediato e pós ictal em 27 (19%), 13 (9.2%) e 45 (31,7%) pacientes, respectivamente. Analisando-se o momento em que ocorre a cefaleia em relação à Síndrome Epilética (epilepsias do lobo frontal, temporal, parietal, occipital, Epilepsia Mioclônica Juvenil, Epilepsia do Tipo Ausência, Epilepsia Generalizada Sintomática) não houve diferença entre os grupos (OR= $p=0.64$). Aqui é importante destacar que o n do estudo para epilepsia do lobo parietal e do lobo occipital foi baixo (5 e 1 pacientes, respectivamente).

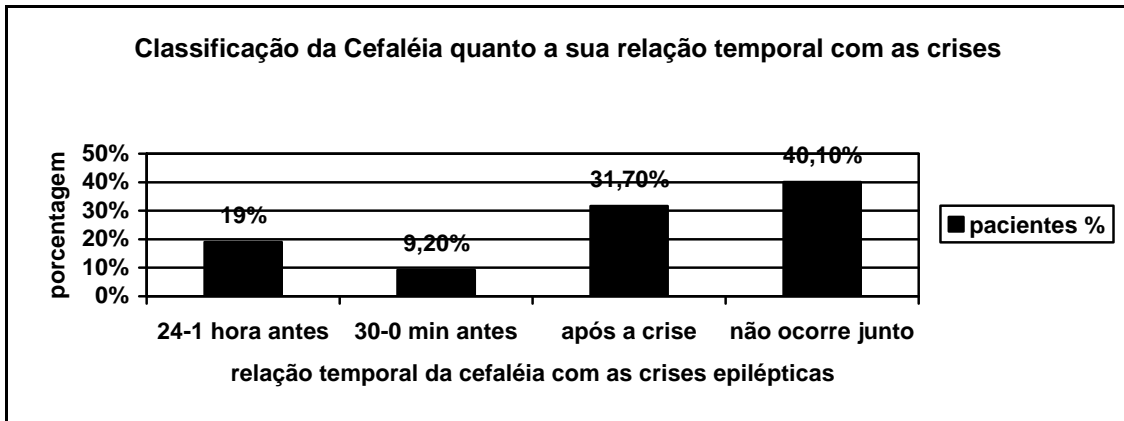


Ilustração 3: Tipo de cefaleia quanto a sua relação temporal com as crises epilépticas.

Não houve diferença quanto à queixa de cefaleia nos pacientes utilizando Ácido Valpróico, Topiramato, Carbamazepina, Fenobarbital, benzodiazepínicos.

6.3 - Indivíduos portadores de epilepsia e controles com e sem migrânea

Migrânea foi observada em 106 (29.1%) indivíduos participantes do estudo. Destes, 76 eram pacientes representando 40.2% dos portadores de epilepsia do estudo. A ocorrência de migrânea foi significativamente maior em portadores de epilepsia (40.2% *versus* 17.1%, respectivamente; $p < 0,001$) quando comparada a em controles, o que resultou em uma prevalência de migrânea em portadores de epilepsia 2.35 vezes (O.R. – com IC=1.99-5.30) a prevalência e não epilépticos. As Tabelas 7 e 8 trazem dados demográficos e clínicos comparando pacientes com migrânea àqueles sem migrânea (com ou sem cefaléia).

Tabela 7 - Variáveis demográficas em pacientes epiléticos, agrupadas por migrânea

Variável	Todos (n=189)	Sem migrânea [#] (n=113)	Com migrânea (n=76)	O.R. (95% I.C.)	p
Idade em anos (DP)	43.32 (DP=15.07)	45.57 (DP=15.49)	39.99 (DP=13.87)	-	0.12
Sexo feminino	97 (51.30%)	43 (38.1%)	54 (71.1%)	0.25 (0.13-0.47)	<0.001(*)
Escolaridade em anos (DP)	6.94 (DP=4.63)	7.23 (DP=5.33)	6.51 (DP=3.31)	-	0.30
No INSS*	51 (29.3%)	34 (33.0%)	17 (23.9%)	0.64 (0.32-1.26)	0.24
Atividade laboral: intelectual**	51 (35.2%)	31 (35.6%)	20 (34.5%)	0.95 (0.47-1.91)	1.00

As porcentagens relacionadas aos dados quantitativos referem-se ao total mostrado na primeira linha da tabela. O.R.= *odds ratio*, p = valor de p para intervalo de confiança de 95%. [#]Sem migrânea refere-se a portadores de epilepsia sem cefaléia e com cefaléia não-enxaquecosa; (*) significativo.

* para n=174. ** para n=145.

Da mesma forma que para a ocorrência de cefaleia, o histórico familiar de migrânea (59.2% x 20.4%; OR=5.68; IC=2.97-10.85; $p<0.001$), cefaleia (69.7% x 34.5%; OR= 4.37; IC95%=2.34-8.16; $p<0.001$) e epilepsia (57.9% x 41.6%; OR=1.93; IC95%=1.07-3.48; $p=0.04$) foi mais frequentemente presente nos pacientes com epilepsia/com migrânea comparados ao grupo com epilepsia/sem migrânea.

O início das crises epiléticas se deu comparativamente mais cedo em pacientes com migrânea do que naqueles sem esta condição (19.68 x 26.42 anos de idade, respectivamente; $p=0.007$).

Não houve diferença significativa na ocorrência de migrânea dentro das diversas síndromes epiléticas (epilepsia do lobo frontal, do lobo parietal ou epilepsia do córtex posterior), bem como nos quadros com crises convulsivas generalizadas comparado a sem crises generalizadas. Para dados estatísticos referentes a esta análise vide tabela 8.

Não houve diferença entre os grupos com e sem migrânea quanto ao uso das diferentes drogas antiepiléticas, incluindo os benzodiazepínicos. Ver Tabela 8.

No ajuste dos dados por regressão logística, buscando por fatores que predisõem à ocorrência de cefaleia em portadores de epilepsia corrigindo por idade, sexo, idade de início da epilepsia, história familiar de epilepsia, cefaléia e migrânea, restaram relevantes sexo feminino e história familiar de migrânea. Os dados desta análise são mostrados na tabela 9.

No ajuste dos dados por regressão logística, buscando fatores que predisõem à ocorrência de migrânea em portadores de epilepsia corrigindo por idade, sexo, idade de

início das crises, presença de crises tonico-clônicas generalizadas, epilepsia do córtex posterior, epilepsia refratária, história familiar de epilepsia, cefaléia e migrânea restaram relevantes sexo feminino e história familiar de migrânea. Dados mostrados na tabela 10.

Tabela 8 - Variáveis clínicas em portadores de epilepsia de acordo com presença de migrânea

Variável	Todos (n=189)	Sem migrânea (n=113)	Com migrânea (n=76)	O.R. (95% I.C.)	p
Idade de início da epilepsia em anos	23.71 (DP=19.08)	26.42 (DP=20.79)	19.68 (DP=15.49)	-	0.007(*)
Tempo com o diagnóstico de epilepsia em anos	19.62 (15.14)	19.09 (DP=15.14)	20.42 (DP=15.21)	-	0.45
Presença de crises TCG	147 (77.8%)	84 (73.3%)	63 (82.9%)	1.67 (0.81-3.48)	0.21
Epilepsia do lobo frontal	27 (14.3%)	17 (15.0%)	10 (13.2%)	0.86 (0.37-1.99)	0.83
Epilepsia do lobo temporal	121 (64.0%)	74 (65.5%)	47 (61.8%)	0.85 (0.47-1.56)	0.64
Epilepsia do córtex posterior	18 (9.5%)	8 (7.1%)	10 (13.2%)	1.99 (0.74-5.30)	0.21
Crises refratárias	19 (10.1%)	14 (12.4%)	5 (6.6%)	0.50 (0.17-1.45)	0.23
Uso de VPT	36 (19.0%)	22 (19.5%)	14 (18.4%)	0.93 (0.44-1.97)	1.00
Uso de topiramato	3 (1.8%)	2 (1.8%)	1 (1.3%)	0.74 (0.07-8.31)	1.00
Uso de TPM e/ou VPT	37 (19.6%)	22 (19.5%)	15 (19.7%)	1.02 (0.49-2.12)	1.00
Uso de fenobarbital	58 (30.7%)	35 (31.0%)	23 (30.3%)	0.97 (0.51-1.82)	1.00
Uso de carbamazepina	123 (65.1%)	67 (59.3%)	56 (73.7%)	1.92 (1.02-3.62)	0.45
Uso de benzodiazepínicos	23 (12.2%)	13 (11.5%)	10 (13.2%)	1.17 (0.48-2.81)	0.82
História familiar de cefaleia	92 (48.7%)	39 (34.5%)	53 (69.7%)	4.37 (2.34-8.16)	<0.001(*)
História familiar de migrânea	68 (36.0%)	23 (20.4%)	45 (59.2%)	5.68 (2.97-10.85)	<0.001(*)

História familiar de epilepsia	91 (48.1%)	47 (41.6%)	44 (57.9%)	1.93 (1.07-3.48)	0.04(*)
---------------------------------------	------------	------------	------------	------------------	---------

DP= desvio padrão; TCG = crises tônico-clônicas generalizadas; TPM=topiramato; VPT = ácido valpróico; (*) Significativo.

Tabela 9 - Resultados da Regressão Logística para fatores de risco para cefaléia

Variáveis	O.R. não Ajustado			O.R. Ajustado		
	O.R.	I.C. 95%	<i>p</i>	O.R.	I.C. 95%	<i>p</i>
Idade atual	-	-	0.023	0.99	0.96-1.02	0.53
Sexo feminino	0.34	0.17-0.69	0.002	3.54	1.75-7.14	<0.001(*)
Idade de início da epilepsia	-	-	0.04	0.99	0.96-1.01	0.26
História familiar de cefaléia	8.52	3.57-20.35	<0.001	1.198	0.41-3.54	0.74
História familiar de migrânea	19.53	4.56-83.65	<0.001	4.50	1.53-13.26	0.01
História familiar de epilepsia	2.17	1.09-4.31	0.029	1.49	0.73-3.06	0.27
Presença crises TCG	1.09	0.50-2.39	0.84	0.86	0.36-2.09	0.74

(*) Significativo. TCG =crises tônico-clônicas generalizadas.

Tabela 10 - Resultados da Regressão Logística para fatores de risco para migrânea

Variáveis	O.R. não Ajustado			O.R. Ajustado		
	O.R.	I.C. 95%	<i>p</i>	O.R.	I.C. 95%	<i>p</i>
Idade	-	-	0.007	0.99	0.96-1.02	0.53
Sexo feminino	0.25	0.13-0.47	<0.001	3.54	1.75-7.14	<0.001(*)
Idade de início da epilepsia	-	-	0.007	0.99	0.96-1.01	0.26
História familiar de cefaléia	4.37	2.34-8.16	<0.001	1.20	0.41-3.54	0.74
História familiar de migrânea	5.68	2.97-10.85	<0,001	4.50	1.53-13.26	0.01
História familiar de epilepsia	1.93	1.07-3.48	0.04	1.49	0.73-3.06	0.27
Presença de crises TCG	1.67	0.81-3.48	0.21	0.86	0.36-2.09	0.74
Epilepsia do córtex posterior	1.99	0.74-5.30	0.21	0.54	0.16-1.87	0.33
Epilepsia refratária	0.50	0.17-1.45	0.23	2.67	0.79-9.09	0.12

(*) Significativo. TCG =crises tônico-clônicas generalizadas.

7. Discussão

A prevalência de cefaleia e de migrânea em portadores de epilepsia vem provando-se mais elevada do que na população[3, 4, 12, 23, 24, 53], embora os estudos de um modo geral comparem achados em portadores de epilepsia com achados em estudos de base populacional[40, 54]. Um dos objetivos no presente trabalho foi comparar a ocorrência de cefaleia em indivíduos portadores de epilepsia e não portadores de epilepsia em amostra de uma mesma população – aquela que frequenta o Hospital de Clínicas, um centro de atenção terciária regional. Os dados de nossa amostra são compatíveis com aqueles descritos na literatura: pacientes de fato apresentaram cefaleia com frequência significativamente maior que controles (75.1% x 38.9%; OR=4.75; IC95%= 3.04-7.45; $p<0.001$), com o diferencial de tratar-se de amostra de portadores de epilepsia e de controles de uma mesma população.

Na avaliação da escolaridade, pacientes apresentaram número de anos na escola significativamente inferior a controles (6.94 x 8.26, respectivamente; $p=0.04$). Embora este dado possa sugerir um déficit no pareamento, a baixa escolaridade em portadores de epilepsia já está bem relatada[55] e é provavelmente mais uma decorrência danosa da doença.

Estudos anteriores[53] evidenciaram uma maior prevalência de cefaleia em pacientes com epilepsia do córtex posterior (parietal e occipital) e epilepsia temporal posterior, o que não evidenciamos, mas isto pode dever-se ao pequeno número de pacientes com estes tipos de síndromes estudado (epilepsia do córtex posterior = 18 pacientes).

Ito e cols[53] observou que em pacientes com cefaleia pós-ictal, bem como naqueles com migrânea pós-ictal, as crises epiléticas iniciam mais cedo, o que também verificamos em nossos pacientes; fazendo a ressalva de que o presente estudo incluiu todos os tipos de cefaléia (pré, pós e interictal).

A prevalência de migrânea nos portadores de epilepsia de nossa amostra foi de cerca de 40%, dado que encontra apoio em parte da literatura. Ottman e colaboradores[56] estudou a prevalência cumulativa de migrânea até os 40 anos em 3 grupos de uma mesma população:

epilépticos, familiares de portadores de epilepsia que tinham também epilepsia e familiares sem epilepsia, tendo relatado 24%, 23% e 12% respectivamente. Neste mesmo estudo, foi relatada uma correlação migrânea em epilépticos/migrânea em controles da ordem de 2.4, muito próxima dos 2.35 observado no presente estudo, embora tenhamos detectado um prevalência de migrânea maior em ambos os grupos. Ito[2] relatou em 1996 uma prevalência de cefaléia interictal de 64%, sendo que cerca de 47% dos pacientes com cefaléia tinha sintomas que sugeriam migrânea (náuseas, vômitos, fonofobia e fotofobia), dado similar ao encontrado por Syvertsen e colaboradores[23], 42% dos pacientes com cefaléia tinha migrânea e por Förderreuther e cols[24], 18% dos pacientes da amostra tinham migrânea.

Os pacientes com migrânea apresentaram tendência a serem mais jovens, embora este dado não tenha alcançado evidência estatística, e predominantemente do sexo feminino, conforme pode ser visto na tabela 7. Ambos achados já apareciam no estudo de Velioglu[29], com 66% de mulheres com migrânea, com idade entre 15-45 anos. Já Leniger[57] relatou a predominância de migrânea em mulheres epilépticas, mas não observou diferença etária.

Encontra-se consolidada a aplicabilidade do ácido valpróico e do topiramato para tratamento profilático de algumas cefaleias[58], em especial de migrânea. Poder-se-ia, desta forma, esperar um número menor de pacientes com cefaleia entre aqueles que estão em uso destas drogas, o que não foi verificado no presente trabalho. Por outro lado, não encontramos evidência de que VPT e TPM sejam mais prescritos para pacientes com queixa de cefaleia. Deve-se observar que a amostra era composta predominantemente de pacientes com epilepsias parciais, o que explicaria o pouco uso de ácido valpróico. Nossa hipótese é de que, reconhecida a ocorrência de cefaleia, os pacientes passaram a receber a droga indicada para tratamento desta como forma de profilaxia para sua síndrome dolorosa bem como para tratamento da epilepsia. Esta hipótese é corroborada pela observação de que os pacientes com epilepsia com mais frequência utilizavam medicações para profilaxia da cefaleia do que os controles – que muitas vezes não tiveram acesso à consulta com neurologista. Por outro lado, portadores de epilepsia com frequência utilizavam medicação para

tratamento da crise aguda que não havia sido prescrito por médico. Não foi explorado o motivo pelo qual isto ocorreu.

Ainda com relação a anticonvulsivantes e a ocorrência de cefaléia, o uso de carbamazepina foi mais comum entre pacientes com cefaléia (68.31%) do que entre os sem esta condição (55.32%). Dado que é sabido que a medicação pode desencadear cefaléia, o possível motivo para não termos encontrado significância para os dados ($p=0.12$) é o pequeno número de pacientes que não usava a droga citada.

Cada vez mais surgem evidências de que a migrânea tem origem genética – em especial estudos sobre migrânea hemiplégica (tanto familiar quanto esporádica). Recentemente um gene tipicamente ligado a epilepsias familiares, o SCN1A, foi estabelecido como gene ligado a Migrânea Hemiplégica Familiar[39, 59]. Considerando este fato em conjunto com os achados de que pacientes com migrânea têm crises epiléticas mais precocemente na vida, e de que portadores de epilepsia com cefaleia têm mais histórico familiar de migrânea poderíamos considerar que não é o início precoce das convulsões que redundam em mais casos de migrânea (bem como de outras cefaléias), mas é sim a base genética o desencadeante de ambas as patologias – cefaleia e epilepsia – em fase precoce da vida.

Embora haja muitos pacientes com FHM que apresentam epilepsia, parece claro que a maioria dos pacientes com FHM não tem epilepsia, da mesma forma que muitos pacientes com epilepsia não tem migrânea – em nossa amostra quase 60% deles não tem. A explicação provável para este fato é que fatores genéticos e ambientais que determinam a co-ocorrência de ambas as condições[60]. E tal fato parece uma explicação óbvia para a penetrância incompleta da epilepsia[40].

Ainda que a maioria dos estudos em genética da migrânea esteja centrada nos casos fortemente familiares (como é a FHM) é natural que se evolua para o estudo mais abrangente dos enxaquecosos, e que, neste caminho, se elucide a correlação biológica entre migrânea e epilepsia.

8. Referências da Revisão de Literatura

1. Bradley, W.G., et al., *The epilepsies*, William H Trescher, MD and Ronald Lesser, MD, in *Neurology in Clinical Practice*, Butterworth-Heinemann, Editor. 2008.
2. Ito, M. and S.C. Schachter, *Frequency and characteristics of interictal headaches in patients with epilepsy*. *Journal of Epilepsy*, 1996. **9**(2): p. 83-86.
3. Patrick, K., et al., *Headache in patients with epilepsy: A prospective incidence study*. *Epilepsia*, 2008. **49**(6): p. 1099-1102.
4. Karaali-Savrun, F., et al., *Seizure-related headache in patients with epilepsy*. *Seizure*, 2002. **11**(1): p. 67-69.
5. Tellez-Zenteno, J.F., et al., *Psychiatric Comorbidity in Epilepsy: A Population-Based Analysis*. *Epilepsia (Series 4)*, 2007. **48**(12): p. 2336-2344.
6. Lacey, C.J., et al., *Psychiatric comorbidity and impact on health service utilization in a community sample of patients with epilepsy*. *Epilepsia (Series 4)*, 2009. **50**(8): p. 1991-1994.
7. Kanner, A.M., *Depression and Epilepsy: A Review of Multiple Facets of Their Close Relation*. *Neurologic Clinics*, 2009. **27**(4): p. 865-880.
8. Babu, C.S., et al., *Co-morbidities in people living with epilepsy: Hospital based case-control study from a resource-poor setting*. *Epilepsy Research*, 2009. **86**(2-3): p. 146-152.
9. Tiamkao, S., et al., *Seizure attacks while driving: quality of life in persons with epilepsy*. *The Canadian journal of neurological sciences*, 2009. **36**(4): p. 475-9.
10. Hampton, T., *Experts Describe "Spectrum" of Epilepsy*. *JAMA*. **303**(4): p. 313-314.
11. Queiroz, L.P., et al., *A nationwide population-based study of migraine in Brazil*. *Cephalalgia*, 2009. **29**(6): p. 642-649.
12. Yankovsky AE, A. F, and B. A, *Characteristics of Headache Associated with Intractable Partial Epilepsy*. *Epilepsia* 2005. **46**(8): p. 1241-1245.
13. Yankovsky, A.E., et al., *Preictal headache in partial epilepsy*. *Neurology*, 2005. **65**(12): p. 1979-1981.
14. Stefanie, F., et al., *Headache Associated with Epileptic Seizures: Epidemiology and Clinical Characteristics*. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*, 2002. **42**(7): p. 649-655.
15. Randolph, W.E. and G. Jack, *Postictal Headache and Migraine*. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*, 2006. **46**(5): p. 810-812.
16. Kandel, E., J. Schwartz, and T. Jessel, *Principles of Neural Science*. 4 ed. 2000.
17. Ropper, A. and M. Samuels, *Adams and Victor's Principles of Neurology*. 9 ed. 2009.
18. ILAE, *Proposal for Revised Classification of Epilepsies and Epileptic Syndromes*. *Epilepsia*, 1989. **30**(4): p. 389-399.
19. Walter F., S., S. Aaron, and R. Birthe Krogh, *Migraine prevalence: a review of population-based studies*. *Neurology*, 1994. **44**(6 suppl4): p. S17-S23.
20. Lance, J.W. and J. Olesen, *Preface to the first edition (1988)*, in *Cephalalgia*. 2004, Blackwell Publishing Limited. p. 8-8.
21. IHS, *Classification and WHO ICD-10NA Codes*, in *Cephalalgia*. IHS, Editor. 2004, Blackwell Publishing Limited. p. 16-22.
22. Gowers, W.R., *Epilepsy and other chronic convulsive disorders: their causes, symptoms and treatment*. 1881.
23. Syvertsen, M., et al., *Headaches add to the burden of epilepsy*. *The Journal of Headache and Pain*, 2004. **8**(4): p. 224-230.
24. Förderreuther, S., et al., *Headache Associated with Epileptic Seizures: Epidemiology and Clinical Characteristics*. *Headache: The Journal of Head & Face Pain*, 2002. **42**(7): p. 649-655.
25. Schon, F. and J.N. Blau, *Post-epileptic headache and migraine*. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 1987. **50**(9): p. 1148-1152.

26. Schachter, S.C., et al., *Self-reported characteristics of postictal headaches*. Journal of Epilepsy, 1995. **8**(1): p. 41-43.
27. D'Alessandro, Sacquegna, and Pazzaglia, *Headache after partial complex seizures in Migraine and epilepsy*. 1987, Butterworth: Boston, MA.
28. Evans, R.W. and J. Gladstein, *Postictal Headache and Migraine*. Headache: The Journal of Head & Face Pain, 2006. **46**(5): p. 810-812.
29. Velioglu, S. and M. Özmenoğlu, *Migraine-related seizures in an epileptic population*. Cephalalgia, 1999. **19**(9): p. 797-801.
30. Hagen, K., et al., *Prevalence of migraine and non-migrainous headache--head-HUNT, a large population-based study*. Cephalalgia, 2000. **20**(10): p. 900.
31. Bernasconi, A., et al., *Lateralizing value of peri-ictal headache: A study of 100 patients with partial epilepsy*. Neurology, 2001. **56**(1): p. 130-132.
32. Loddenkemper, T. and P. Kotagal, *Lateralizing signs during seizures in focal epilepsy*. Epilepsy & Behavior, 2005. **7**(1): p. 1-17.
33. Pace, B.P., *JAMA 100 years ago: migraine and epilepsy*. JAMA, 1998. **279**(14): p. 1126-.
34. Bruyn, G., *Migraine and Epilepsy*. Functional Neurology, 1986. **1**: p. 315-331.
35. ILAE, *Proposal for Revised Classification of Epilepsies and Epileptic Syndromes*. Epilepsia, 1989. **30**(4): p. 389-399.
36. Deprez, L., et al., *Familial occipitotemporal lobe epilepsy and migraine with visual aura: Linkage to chromosome 9q*. Neurology, 2007. **68**(23): p. 1995-2002.
37. Hart, Y. and F. Andermann, *Migraine aura, seizures, and temporal lobe epilepsy*. Advanced Neurology, 1999. **81**: p. 145-152.
38. Hauser, W.A., F.A. John, and T.K. Leonard, *Prevalence of Epilepsy in Rochester, Minnesota: 1940-1980*. Epilepsia, 1991. **32**(4): p. 429-445.
39. Vanmolkot, K.R.J., et al., *The novel p.L1649Q mutation in the SCN1A epilepsy gene is associated with familial hemiplegic migraine: genetic and functional studies*. Human Mutation, 2007. **28**(5): p. 522.
40. Haan, J., et al., *A review of the genetic relation between migraine and epilepsy*. Cephalalgia, 2008. **28**(2): p. 105-113.
41. Gargus, J.J. and A. Tournay, *Novel Mutation Confirms Seizure Locus SCN1A is also Familial Hemiplegic Migraine Locus FHM3*. Pediatric Neurology, 2007. **37**(6): p. 407-410.
42. Ayata, C., et al., *Suppression of cortical spreading depression in migraine prophylaxis*. Annals of Neurology, 2006. **59**(4): p. 652-661.
43. Gorji, A. and E.-J. Speckmann, *Spreading depression enhances the spontaneous epileptiform activity in human neocortical tissues*. European Journal of Neuroscience, 2004. **19**(12): p. 3371-3374.
44. Wernsmann, B., et al., *Effect of cortical spreading depression on synaptic transmission of rat hippocampal tissues*. European Journal of Neuroscience, 2006. **23**(5): p. 1103-1110.
45. Hamberger, A. and N.M. van-Gelder, *Metabolic manipulation of neural tissue to counter the hypersynchronous excitation of migraine and epilepsy*. Neurochemical Research, 1993. **18**(4): p. 503-509.
46. Spina, E. and G. Perugi, *Antiepileptic drugs: indications other than epilepsy*. Epileptic Disorders, 2004. **6**(2): p. 57-76.
47. Hedlund, P., *The 5-HT7 receptor and disorders of the nervous system: an overview*. Psychopharmacology, 2009. **206**(3): p. 345-354.
48. Gyorgy, B., et al., *Serotonin and epilepsy*. Journal of Neurochemistry, 2007. **100**(4): p. 857-873.
49. Shih-Cheng, C., *Epilepsy and migraine: The dopamine hypotheses*. Medical hypotheses, 2006. **66**(3): p. 466-472.
50. Steinlein, O.K. and D. Bertrand, *Nicotinic receptor channelopathies and epilepsy*. Pflügers Archiv European Journal of Physiology, 2009.

51. Bigal, M.E., et al., *Epilepsy and migraine*. *Epilepsy & Behavior*, 2003. **4**(Supplement 2): p. 13-24.
52. Perneger, T.V., *What's wrong with Bonferroni adjustments*. *BMJ*, 1998. **316**(7139): p. 1236-1238.
53. Ito, M., et al., *Characteristics of postictal headache in patients with partial epilepsy*. *Cephalalgia*, 2004. **24**(1): p. 23-28.
54. Matias-Guiu, J., et al., *A Case-Control Study to Evaluate the Association of Epilepsy and Migraine*. *Neuroepidemiology*, 1992. **11**(4-6): p. 313-314.
55. Borges, M.A. and A.F. Pissolatti, *Migração de 81 epiléticos entre as modalidades de trabalho, desemprego e aposentadoria : três anos de seguimento ambulatorial*. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*, 2000. **58**: p. 107-111.
56. Ottman, R. and R.B. Lipton, *Comorbidity of migraine and epilepsy*. *Neurology*, 1994. **44**(11): p. 2105-.
57. Leniger, T., et al., *Clinical Characteristics of Patients with Comorbidity of Migraine and Epilepsy*. *Headache: The Journal of Head & Face Pain*, 2003. **43**(6): p. 672-677.
58. Cecilie Johannessen, L., *Antiepileptic Drugs in Non-Epilepsy Disorders: Relations between Mechanisms of Action and Clinical Efficacy*. *CNS Drugs*, 2008. **22**: p. 27-47.
59. Kaate, R.J.V., et al., *Novel mutations in the Na⁺, K⁺-ATPase pump gene ATP1A2 associated with familial hemiplegic migraine and benign familial infantile convulsions*. *Annals of Neurology*, 2003. **54**(3): p. 360-366.
60. Ottman, R. and R.B. Lipton, *Is the comorbidity of epilepsy and migraine due to a shared genetic susceptibility?* *Neurology*, 1996. **47**(4): p. 918-924.

9. Artigos

9.1. Artigo: Migraine and Epilepsy: Different Diseases Sharing Clinical, Physiopathological, Molecular, and Therapeutic Aspects

Authors

Marino Muxfeldt Bianchin, MD PhD (1)

Renata Gomes Londero, MD MSc (2)

José Eduardo Lima, MD PhD (3)

Marcelo Eduardo Bigal, MD PhD (4)

- (1) Division of Neurology. Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Brazil.
- (2) Medical Science Post-Graduate Program. Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Brazil.
- (3) Department of Medicine, School of Medicine, Universidade Federal de São Carlos, Brazil.

(4) Global Director for Scientific Affairs – Merck Research Laboratories – Whitehouse Station, MJ, USA. Department of Neurology, Albert Einstein College of Medicine, New York, USA.

Address Correspondence to:

Marcelo Bigal

Abstract

The association of epilepsy and migraine has been long recognized. Migraine and epilepsy are both chronic disorders characterized by recurrent neurological attacks. Furthermore, headache may be a premonitory or postdromic symptom of seizures, and migraine headaches may cause seizures per se (migralepsy). Migraine and epilepsy are comorbid. Furthermore, they share pathophysiological mechanisms (e.g. higher brain excitability), as well as common clinical features. Recently several studies have been reported common genetic and molecular substrates for migraine-epilepsy comorbidity. Among the most exciting are discoveries on familial hemiplegic migraine type 1, 2, and 3 and phenotypic-genotypic correlations with mutations in *CACNA1A*, *ATP1A2*, and *SCN1A*. Among others, migraine-epilepsy comorbidity has been also observed in neurological syndromes due to *SLC1A3*, *POLG*, *C10orf2* mutations. Here we review the relationship between migraine and epilepsy, focusing on clinical aspects and some recent pathophysiological and molecular studies.

Introduction

Epilepsy and migraine are among the most prevalent neurological conditions. Migraine affects around 12% of the adults worldwide [61, 62]. The world average lifetime prevalence of epilepsy has been estimated in 10.3/1000 (ranging from 1.5-57/1000)[63]. Epilepsy is more prevalent in developing countries, where it is estimated that most epileptic live [63, 64]

Migraine is one of the most frequent neurological comorbidity in epilepsy and this relationship has long been recognized. In 1898, an editorial in the Journal of the American Medical Association noted the need to find “...a plausible explanation of the long recognized affinities of migraine and

epilepsy ...”[65]. More than 100 years later, these affinities retain their scientific and clinical relevance. Indeed, several epidemiological studies suggest that the association of migraine and epilepsy occurs significantly more often than it would be expected based on statistical chance (and that the diseases are therefore comorbid). Revising this topic is beyond the scope of this review and the readers are referred to [66] and [67]. It is however worth mentioning the study of Andermann and Andermann [68], which reviewed 13 studies and found that the prevalence of epilepsy in migraine patients was much higher than in the general population and vice-versa. Ottman and Lipton found that migraine was 2.4 times more common in epileptic than in non-epileptic patients[69]. Due to its bidirectional link (epilepsy increased the risk of migraine and migraine increased the risk of epilepsy), the authors postulated that both conditions shared biological predisposition[70]. More recent several other authors have confirmed and this association, adding new insights on migraine-epilepsy comorbidity [71-79].

Clinical Aspects

The term comorbidity does not necessarily imply direction or causation. It refers to co-occurrence of diseases at a rate that is not explained by chance only. Mechanisms of comorbidity include uni-or bidirectional predisposition, as well as shared pathophysiological, genetic, and/or environmental risk factors[80]. For epilepsy and migraine, robust evidence suggests that both conditions share important mechanisms as discussed below. Epilepsy or migraine can precede or succeed each other, or even occur simultaneously[66]. Nonetheless, several clinical aspects are common to migraine and epilepsy. First, both conditions are chronic diseases with episodic attacks[66]. In-between attacks, there is an enduring predisposition to the attack that although subclinical can be measured electrophysiologically (by EEGs in epilepsy, by demonstrating lack of habituation in migraine) [81]. During attacks, both conditions are clinically manifested by repeated episodes of paroxysmal events (e.g. seizures or headache attacks), very often preceded by prodromes and/or auras. Moreover, in patients with migraine, the presence of aura, severe pain,

presence of photo or phonophobia, worsening by physical activity are reported to be more frequent in epileptics than non-epileptics [72]. These findings further support the concept that epilepsy and migraine share common mechanisms. Table 2 displays some clinical similarities between migraine headaches and epilepsies.

Table 1: Symptoms Common to Both Migraine and Epilepsy

SYMPTOM	MIGRAINE	EPILEPSY
SYSTEMIC		
Vomiting	+	+/-
Nausea	+	+/-
Diarrhea	+/-	-
Headache	+	+/-
VISUAL DISTURBANCES		
Colored circles	-	+
Black and white lines	+	-
Blindness	+/-	+/-
Blurred vision	+	+
Visual triggering factors	+	+
OTHER NEUROLOGIC		
Olfactory	+/-	+
Vertigo	+	+/-
Confusion	+/-	+
Loss of consciousness	+/-**	+
Impaired consciousness	+/-	+
Loss of memory	+/-	+
Post event lethargy	+	+
Depersonalization	+/-	+
Paresthesias	+	+
Hemiparesis	+/-**	+
Hemisensory loss	+/-**	+
Aphasia	+/-**	+

*More complex

**Hemiplegic migraine

Although the clinical link between both conditions is several, only recently some of them have been incorporated into classification systems. The Second Edition of the International Classification of Headache Disorders II (ICHD II) distinguishes three disorders: Migraine triggered-seizures (migralepsy), Hemicrania epileptica, and Post-ictal headaches [82]. Other well

known syndromes, such as pre-ictal or ictal headaches are not accounted by the ICHD-2. These syndromes are often neglected because the seizure overshadows the headache for both patient and physician. They are discussed below.

Peri-Ictal Headaches

Peri-ictal headaches are common, occurring in 47-60% of patients with epilepsy [73, 83-85]. They are subdivided in pre-ictal, ictal, and post-ictal. However, these forms of headaches are not excluding. The same patients might present more than one sub-type of peri-ictal headache, as well as have also interictal headaches. More than a nuisance, they may have diagnostic importance. For example, in temporal lobe epilepsy, headache location is strongly correlated with the side of epileptogenic zone, being a lateralization sign [83] [86]. Bellow we discuss peri-ictal headaches in detail.

Pre-Ictal Headaches

Systematic studies of pre-ictal headaches are rare, but this form of headache seems to occur in 5-15% of patients [84, 85, 87]. Yankovsky et al. studied pre-ictal headaches in 100 pharmacologically refractory patients with partial epilepsy and found a prevalence of 11%[73]. Based on direct surgical observations and on neuroimaging findings, the authors suggested that the increased blood flow that precedes epileptic seizures may trigger headache trigeminovascular activation and consequent headaches. Surgical control of epilepsy was very effective in render patients free of pre-ictal headaches symptoms, strong evidence that some forms of headache share common mechanisms with epilepsy[73].

A distinct form of pre-ictal headache regards *Migraine-Triggered Seizures* (migralepsy) refers to the occurrence of seizures during classical migrainous aura. Its prevalence is unknown, but it has particularly been associated with basilar-type migraine and catamenial[88]. Migrainous aura is the clinical manifestation of cortical spreading depression (CSD) a potent excitatory electrical

neuronal wave followed by neuronal inhibition and gill activation[89, 90]. It is postulated that the neuronal activation surrounding the **epileptic focus decreases neuronal threshold for further activation, therefore increasing the risk of seizures[91]**.

Ictal Headaches

Ictal headaches are reported by less than 5% of patients[71, 84]. In some patients it might be an epileptic phenomena [92]. The relatively low prevalence of ictal headaches reported by patients might be a consequence of cognitive or conscience impairment provoked by seizures. Alternatively, as some seizures propagate to the thalamus, an analgesic status may be rendered, although the evidence to support this hypothesis is lacking. Isler et al. found that hemicranial attacks of pain sometimes coincide with seizure activity and typically last for seconds to minutes (*hemicrania epileptica*); in rare cases, ictal headache may last for hours[93] Seizure-headache overlapping might be almost complete in some cases. In photosensitive occipital epilepsy might be difficult to differentiate a migraine attack from epilepsy based only in clinical grounds [94, 95]. In this syndrome, headache complains might be the clinical correlate of epileptic ictal EEG activity[92].

Post-Ictal Headaches

Post-ictal headaches happen from 13-52% of patients [84, 96-100] [85]. It often resemble migraines[97], being responsive to ergotamine derivatives or to triptans[101, 102]. Post-ictal headaches are more common following generalized tonic-clonic seizures, and epilepsy of the occipital lobe [84, 98-100]. As for pre-ictal headaches, headaches may occur as following brainstem activation, with consequent trigeminal activation and vasodilation[100, 102, 103]

Epileptic Syndromes Strongly Associated with Migraine

Benign occipital epilepsy of childhood (BOEC) is a clinical syndrome characterized by visual symptoms followed by a partial seizure and postictal migraine. The EEG reveals occipital spikes. It is one of the epileptic syndromes more strongly associated with migraine [102, 104-107]. The early onset BOEC is also known as Panayiotopoulos syndrome while the late-onset type is also known as Gastaut type of BOEC[107-109]. In Panayiotopoulos syndrome, children have rare prolonged and nocturnal seizures. The spells are characterized by autonomic features such as vomiting, pallor and sweating, followed by tonic and clonic motor symptoms[107, 108]. Headaches or migraine-like symptoms are not common. Differently, childhood occipital epilepsy of Gastaut, is characterized by brief seizures, usually occurring during day, of visual symptoms followed by hemiclonic seizures[107, 109]. Migraine-like symptoms (e.g. pulsatile headache associated with nausea, vomiting and photophobia) occur in about half of the patients[109]

Benign rolandic epilepsy is the most common epilepsy syndrome in childhood. It is characterized by unilateral somatosensory or motor seizures and centrotemporal spikes [110, 111]. *Benign rolandic* epilepsy has been associated with migraine[110]. Recently, Clarke et al. reported a robust association of migraine and rolandic epilepsy in children, suggesting a common genetic background as substrate for this association[112].

Migraine has been also reported to occur with other cryptogenic or symptomatic partial epilepsies[113]. Moreover the association of epilepsy and familial hemiplegic migraines (FHM) or other specific neurological syndromes is well know[114, 115]. Although described long ago, molecular aspects of these disorders have been focus of intense research and important updates. For this reason relevant aspects and new molecular aspects are discussed bellow in a specific topic. Finally, migraine and epilepsy are also prominent features of other neurological disorders, including mitochondrial encephalopathies[116], arteriovenous malformations[117, 118], Sturge-Weber syndrome[119], and post-traumatic syndromes[120].

Migraine and Epilepsy have Important Differences

If it is true that epilepsy and migraine share several common features, it is also true that both conditions have marked differences as well. Here we cite important major examples of epidemiological and clinical differences of migraine and epilepsy that drive both disorders apart. First, prevalence, epidemiological characteristics of migraine and epilepsy are distinct. The prevalence of migraine is lower during earlier childhood, decreasing again in older ages, being far more frequent in women [121]. Epilepsy has an opposite bi-modal prevalence distribution, affecting more often children and older ones, not having marked sex prevalence differences [64, 66]. Epilepsy attacks are usually brief but characterized by a constellation of clinical semiological and behavior aspects, affecting motor, sensory, visual, and limbic system with marked positive findings suggesting cortical hyperexcitability and frequently associated with conscience impairment [122] [86, 123]. In its turn migraine attacks are prolonged but characterized mainly by pain and far less objective, negative, semiological findings. These are usually restricted to visual symptoms and rarely associated with conscience impairment[66]. Aura symptoms are also distinct in both conditions. Duration is shorter in epilepsy; in migraine visual aura usually is characterized by negative symptoms, slow spreading and monochromatic aspects[66]. In its turn epileptic aura are more complex. When visual phenomena occurs, they are often bright and colored[124]. Other types of auras like feelings of déjà-vu are rare in migraine but common in epilepsy[125]. Finally, epilepsy is a stigmatizing disease, being a life-threatening condition, while migraine has not been associated with reduced life-span[64, 126].

Physiopathological Aspects Common to Migraine and Epilepsy

The mechanisms underlying the association of migraine and epilepsy are yet to be elucidated, and since there are several subtypes of migraine disorders and of epilepsy, mechanisms are likely to be diverse. Nonetheless, pathophysiological common aspects do exist.

Migraine was first understood as a vascular disorder, a concept disseminated by Wolff, the 40s. This concept has changed, and migraine is best understood as a primary disorder of the

brain[127-129]. There is abundant evidence that migraine is a familial disorder with a clear genetic basis[130]. Established theories of migraine propose that migraine probably results from dysfunction of brainstem involved in the modulation of craniovascular afferents[131]. Brainstem activation may also lead to activation of ascending and descending pathways, with initiation of a perimeningeal vasodilatation and neurogenic inflammation. The pain is understood as a combination of altered perception (due to peripheral or central sensitization) of stimuli that are usually not painful, as well as the activation of a feed-forward neurovascular dilator mechanism in the first (ophthalmic) division of the trigeminal nerve[132]. Cortical spreading depression (CSD) is the presumed substrate of migraine aura; spreading depression also occurs in migraine without aura[90], but may not be necessary to trigger the migraine pain.

CSD may be the connecting point between migraine and epilepsy. CSD is a self-propagating wave of neuronal and glial depolarization. Cascading depolarization marching across the cortical mantle initiates a series of cellular and molecular events, resulting in transient loss of membrane ionic gradients, as well as massive surges of extracellular potassium, neurotransmitters, and intracellular calcium[133]. This is followed by a long lasting suppression of neural activity. The depolarization phase is associated with an increase in cerebral blood flow, whereas the phase of reduced neural activity is associated with a reduction in flow. This is thought to cause activation of trigeminal nerves and subsequent release of neuroinflammation mediators[134]. During CSD, oxygen free radicals, nitric oxide, and proteases such as the MMPase increased which may further increase vascular permeability. As a clinical corollary, effective migraine prophylactics seem to share the ability to block CSD in rats despite being from different pharmacological classes[135].

The occipital cortex is particularly vulnerable to CSD[136] and raises the idea that both migraine and epilepsy are characterized by lower neuronal threshold in the cortex. The clinical findings that post-ictal headaches occurs more in occipital epilepsy, having often migraine-like characteristics supports this view. The hypothesis of higher cortical excitability shared by both

conditions also could provide a plausible explanation why some antiepileptic drugs (e.g. valproic acid, topiramate and gabapentine) work for migraine prophylaxis as well[66].

Genetic and Molecular Aspects

Growing evidence suggest that migraine and epilepsy are linked by genetic and molecular substrates in some syndromes. Several genes associated to specific forms of migraine have been reported to be associated with epilepsy as well. Bellow we briefly review recent clinically relevant studies showing common molecular background linking epilepsy and migraine.

Perhaps the best studies example of genetic abnormalities leading to epilepsy and migraine are familial hemiplegic migraine (FHM) [115, 137, 138]. Familial hemiplegic migraine FHM are rare forms of autosomal dominant familial disorders characterized by the occurrence of hemiplegia during migraneous aura. According with the Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society the diagnosis of FHM is based in three main clinical criteria[82]. First, the patients present headaches that fulfil criteria for migraine with aura. Second, during aura patients present some degree of hemi paresis that may be prolonged. Third, at least one first-degree relative has identical attacks. So far, mutations in three genes have been associated with FHM)[115, 138]. Mutations in *CACNA1A* were associated with familial hemiplegic migraine type 1 (FHM1). Mutations in *ATPIA2* were associated with familial hemiplegic migraine type 2 (FHM2). Mutations in *SCN1A* were associated with familial hemiplegic migraine type 3 (FHM3). Although the association with epilepsy is stronger in FHM2, where is reported to occur in about 20% of families[139], epilepsy also occurs in FHM type 1 and 3 [139-142])[115, 138].

Ophoff et al.[143] reported FHM1 associated with mutations of the *CACNA1A* gene in chromosomal locus 19p13. Clinically, FHM1 patients present hemiplegic migraine with nistagmus and other signs of cerebellar dysfunction. Patients might also present epilepsy[144]. *CACNA1A* gene codifies pore-forming $\alpha 1A$ -subunit of voltage-dependent P/Q-type calcium channels. These voltage-sensitive calcium channels (VSCC) mediate the entry of calcium ions into excitable cells

and are also involved in a variety of calcium-dependent processes. In brain these calcium channels are mainly found in cerebellum, cerebral cortex, thalamus and hypothalamus. Abnormalities in CACNA1A gene in familial hemiplegic migraine are associated with neuronal hyperexcitability[145, 146]. Interesting, episodic ataxia type 2 and spinocerebellar ataxia type 6 are also associated with CACNA1A mutations [147, 148].

De Fusco et al. [149] reported FHM2 associated with mutations of ATP1A2 gene on chromosome 1q23, a gene that encodes the pore forming α 2-subunit of the electrogenic Na⁺, K⁺ -ATPase. Clinically, FHM2 patients present hemiplegic migraine, frequently associated with epilepsy. Na⁺/K⁺ -ATPase is an integral membrane protein responsible for establishing and maintaining the electrochemical gradients of Na and K ions across the plasma membrane. These gradients are essential for osmoregulation, for sodium-coupled transport of a variety of organic and inorganic molecules, and for electrical excitability of neurons [138, 149-151]. Abnormalities in ATP1A2 gene reported were associated with generation of non-functional proteins leading to impaired membrane expression or altered extracellular K⁺ affinity and reduced enzyme turnover[138, 149-151]. Deprez et al.[114] examined ATP1A2 mutations in 20 families with history of migraine and epilepsy. The authors found an ATP1A2 mutation in one family with occipitotemporal epilepsy and migraine and in one family with FHM phenotype. Based in their findings they suggest that ATP1A2 mutation should be screened in families with history of both, migraine and epilepsy. Recurrent ATP1A2 mutations, i.e. mutations that have occurred on different genetic backgrounds also suggest that ATP1A2 mutations might occur more broadly than thought [152, 153]. However, due to still limited data, the suggestion that families with story of both, migraine and epilepsy should be screened to ATP1A2 mutations remains to be explored.

Dichgans et al.[154] reported FH3 associated with *SCN1A*, a gene that codifies voltage-gated Na channel α 1 subunit (MIM# 182389) in several families. Interesting, mutations in this gene have been also associated with different forms of epilepsy with overlapping clinical characteristics[154-156]. The known mutations of SCN1A gene leads to severe myoclonic epilepsy

in infancy (SMEI; Dravet Syndrome;) and borderline severe myoclonic epilepsy of infancy (SMEB; MIM#607208[155, 157, 158]. SCN1A mutations have been also associated with generalized epilepsy with febrile seizures plus (GEFS+; MIM#604233), intractable childhood epilepsy with generalized tonic-clonic seizures, severe infantile multifocal epilepsy, and other epileptic phenotypes. [155, 156, 158, 159]. SCN1A gene mutations cause variable loss or gain-of-function of Nav1.1, affecting sodium currents in human cortex. More recently, some evidences suggest also that loss-of-function in SCA1A might lead diverse protein trafficking abnormalities that could also account for some phenotypic variances encountered in clinical practice[160]. Recently, Martin et al.[161] introduced the human GEFS+ SCN1A-R1648H mutation into orthologous mouse gene. Homozygote mice exhibit spontaneous generalized seizures and death while heterozygote showed infrequent spontaneous generalized seizures, reduced seizure threshold. At cellular levels, mutation leads to impairment in sodium channel inhibitory cortical neurons. Based in their findings and previous reports, Martin et al. suggest that decreased inhibition may be a common mechanism underlying clinically distinct SCN1A-associated disorder.

Several other genetic evidences favouring the association of migraine and epilepsy have been recently reported. Among these are interesting reports on SLC1A3 mutations, a member of the solute carrier family that encodes excitatory amino acid transporter 1 (EAAT1, GLAST) [162]), in POLG[163] and C10orf2[164], genes that encodes mtDNA polymerase and helicase Twinkle, respectively. Detailed review of all these mutations, its molecular consequences, and genotype-phenotype correlations are beyond the scope of this revision. However, it is interesting to note that mutations that lead to channelopathies, impairing neuronal or glial ionic homeostasis (e.g. sodium, potassium, and calcium), that affects GABAergic or glutamatergic systems or that impair mitochondrial functions might lead to a spectrum of nervous system disease with frequent migraine-epilepsy comorbidity.

Therapeutic Aspects

Because migraine and epilepsy are associated, clinicians should be aware that individuals with one disorder are more likely, not less likely, to have the other. The comorbidity of migraine and epilepsy appears more prominently in research studies than in clinical practice. This probably reflects reduced rates of migraine diagnoses in persons with epilepsy.

When developing a treatment plan for a patient with both epilepsy and migraine, the comorbidity should be considered. Tricyclic antidepressants and neuroleptic drugs are often used to treat migraine; however, these medications may lower seizure thresholds and caution is advisable in patients with comorbid epilepsy[165, 166]. When selecting drugs for migraine prophylaxis, it is sometimes advantageous to treat comorbid conditions with a single agent; for example, when migraine and hypertension occur concomitantly, a beta-blocker or calcium channel blocker is often appropriate. In the same way, antimigraine anticonvulsants should be considered as a simultaneous treatment for both disorders.

Antiepileptic drugs (AEDs) are increasingly recommended for migraine prevention because of placebo-controlled, double-blind trials that prove them effective. Valproate or divalproex, topiramate, and gabapentin have demonstrated efficacy in double-blind controlled trials[167], and topiramate and divalproex are FDA approved as migraine preventive agents. Open trials also suggest that the AEDs zonisamide and levetiracetam may also be useful in migraine prevention[168]. Table 2 presents selected anticonvulsants in the preventive treatment of migraine.

Table 2: Selected anticonvulsants in the preventive treatment of migraine.

Agent	Daily Dose	Comment
Selected Calcium Channel Blockers		
Selected Anticonvulsants		
Gabapentin	600 mg to 1200 mg	<ul style="list-style-type: none"> • Dose can be reached to 3000 mg.
Topiramate*	100 mg	<ul style="list-style-type: none"> • Start 15 to 25 bedtime • Increase 15 to 25mg per week • Attempt to reach 50 to 100mg • Increase further if necessary • Associated with

		weight loss, not weight gain
Valproate/Divalproex*	500 mg to 1500 mg/day	<ul style="list-style-type: none"> • Start 250-500 mg day. • Monitor levels if compliance is an issue • Max dose is 60mg/Kg day
Levetiracetam tablets	1500 mg to 4500 mg	–
Zonisamide capsules	100 mg to 400 mg	–

Approved by the FDA for the preventive treatment of migraine.

Conclusions

Migraine and epilepsy have several characteristics in common, including clinical features, overlapping pathophysiological mechanisms and therapeutics and physiopathological different mechanism as well as very diverse aspects. The presence of one disorder increases the likelihood of the other. Thus, the diagnosis and treatment of each disorder must take into account the potential presence of the other. Because both, epilepsy and migraine are among the most prevalent disorders, not only neurologists, but also physicians in general must be very aware of migraine-epilepsy comorbidity, its clinical spectrum, and its treatment aspects.

Acknowledgments: Marino M. Bianchin is supported by CNPq, (Grant #305501/2007-0)

References

1. Stovner L, Hagen K, Jensen R, *et al.* The global burden of headache: a documentation of headache prevalence and disability worldwide. *Cephalalgia*. 2007;27:193-210.
2. Lipton RB, Bigal ME. Migraine: epidemiology, impact, and risk factors for progression. *Headache*. 2005;45 Suppl 1:S3-S13.
3. Sander JW, Shorvon SD. Epidemiology of the epilepsies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1996;61:433-443.
4. de Boer HM, Mula M, Sander JW. The global burden and stigma of epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2008;12:540-546.
5. Pace BP, Sullivan-Fowler M. JAMA 100 years ago: A slander on the medical profession. *JAMA*. 1996;276:1222b.
6. Haut SR, Bigal ME, Lipton RB. Chronic disorders with episodic manifestations: focus on epilepsy and migraine. *Lancet Neurol*. 2006;5:148-157.

7. Bigal ME, Lipton RB, Cohen J, Silberstein SD. Epilepsy and migraine. *Epilepsy Behav.* 2003;4 Suppl 2:S13-24.
8. Andermann F, Andermann E. Migraine and epilepsy, with special reference to the benign epilepsies of childhood. *Epilepsy Res Suppl.* 1992;6:207-214.
9. Ottman R, Lipton RB. Comorbidity of migraine and epilepsy. *Neurology.* 1994;44:2105-2110.
10. Ottman R, Lipton RB. Is the comorbidity of epilepsy and migraine due to a shared genetic susceptibility? *Neurology.* 1996;47:918-924.
11. Leniger T, Isbruch K, von den Driesch S, Diener HC, Hufnagel A. Seizure-associated headache in epilepsy. *Epilepsia.* 2001;42:1176-1179.
12. Leniger T, von den Driesch S, Isbruch K, Diener HC, Hufnagel A. Clinical characteristics of patients with comorbidity of migraine and epilepsy. *Headache.* 2003;43:672-677.
13. Yankovsky AE, Andermann F, Bernasconi A. Characteristics of headache associated with intractable partial epilepsy. *Epilepsia.* 2005;46:1241-1245.
14. Tellez-Zenteno JF, Matijevic S, Wiebe S. Somatic comorbidity of epilepsy in the general population in Canada. *Epilepsia.* 2005;46:1955-1962.
15. Stevenson SB. Epilepsy and migraine headache: is there a connection? *J Pediatr Health Care.* 2006;20:167-171.
16. Scher AI, Bigal ME, Lipton RB. Comorbidity of migraine. *Curr Opin Neurol.* 2005;18:305-310.
17. Kwan P, Man CB, Leung H, Yu E, Wong KS. Headache in patients with epilepsy: a prospective incidence study. *Epilepsia.* 2008;49:1099-1102.
18. Brodtkorb E, Bakken IJ, Sjaastad O. Comorbidity of migraine and epilepsy in a Norwegian community. *Eur J Neurol.* 2008;15:1421-1423.
19. Toldo I, Perissinotto E, Menegazzo F, et al. Comorbidity between headache and epilepsy in a pediatric headache center. *J Headache Pain.*
20. Hermann B, Seidenberg M, Jones J. The neurobehavioural comorbidities of epilepsy: can a natural history be developed? *Lancet Neurol.* 2008;7:151-160.
21. Di Clemente L, Coppola G, Magis D, et al. Interictal habituation deficit of the nociceptive blink reflex: an endophenotypic marker for presymptomatic migraine? *Brain.* 2007;130:765-770.
22. The International Classification of Headache Disorders: 2nd edition. *Cephalalgia.* 2004;24 Suppl 1:9-160.
23. Bernasconi A, Andermann F, Bernasconi N, Reutens DC, Dubeau F. Lateralizing value of peri-ictal headache: A study of 100 patients with partial epilepsy. *Neurology.* 2001;56:130-132.
24. Karaali-Savrun F, Goksan B, Yeni SN, Ertan S, Uzun N. Seizure-related headache in patients with epilepsy. *Seizure.* 2002;11:67-69.
25. Cai S, Hamiwka LD, Wirrell EC. Peri-ictal headache in children: prevalence and character. *Pediatr Neurol.* 2008;39:91-96.
26. Loddenkemper T, Kotagal P. Lateralizing signs during seizures in focal epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2005;7:1-17.
27. Yankovsky AE, Andermann F, Mercho S, Dubeau F, Bernasconi A. Preictal headache in partial epilepsy. *Neurology.* 2005;65:1979-1981.
28. Laplante P, Saint-Hilaire JM, Bouvier G. Headache as an epileptic manifestation. *Neurology.* 1983;33:1493-1495.
29. Moskowitz MA. Pathophysiology of headache--past and present. *Headache.* 2007;47 Suppl 1:S58-63.
30. Moskowitz MA. Genes, proteases, cortical spreading depression and migraine: impact on pathophysiology and treatment. *Funct Neurol.* 2007;22:133-136.
31. Marks DA, Ehrenberg BL. Migraine-related seizures in adults with epilepsy, with EEG correlation. *Neurology.* 1993;43:2476-2483.
32. Piccioli M, Parisi P, Tisei P, Villa MP, Buttinelli C, Kasteleijn-Nolst Trenite DG. Ictal headache and visual sensitivity. *Cephalalgia.* 2009;29:194-203.

33. Wieser HG, Isler H. [Headache as an epileptic symptom]. *Schweiz Rundsch Med Prax.* 1983;72:844-848.
34. Guerrini R, Dravet C, Genton P, *et al.* Idiopathic photosensitive occipital lobe epilepsy. *Epilepsia.* 1995;36:883-891.
35. Guerrini R, Genton P. Epileptic syndromes and visually induced seizures. *Epilepsia.* 2004;45 Suppl 1:14-18.
36. Binnie CD, Overweg J. Aura and post-ictal headache in epileptic patients treated with flunarizine. *Funct Neurol.* 1986;1:543-546.
37. Schon F, Blau JN. Post-epileptic headache and migraine. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1987;50:1148-1152.
38. Ito M, Nakamura F, Honma H, *et al.* A comparison of post-ictal headache between patients with occipital lobe epilepsy and temporal lobe epilepsy. *Seizure.* 1999;8:343-346.
39. Ito M, Nakamura F, Honma H, *et al.* Clinical factors associated with post-ictal headache in patients with epilepsy. *Acta Neurol Scand.* 2000;102:129-131.
40. Ito M, Adachi N, Nakamura F, *et al.* Multi-center study on post-ictal headache in patients with localization-related epilepsy. *Psychiatry Clin Neurosci.* 2003;57:385-389.
41. Jacob J, Goadsby PJ, Duncan JS. Use of sumatriptan in post-ictal migraine headache. *Neurology.* 1996;47:1104.
42. Ogunyemi A, Adams D. Migraine-like symptoms triggered by occipital lobe seizures: response to sumatriptan. *Can J Neurol Sci.* 1998;25:151-153.
43. Evans RW, Gladstein J. Postictal headache and migraine. *Headache.* 2006;46:810-812.
44. Walker MC, Smith SJ, Sisodiya SM, Shorvon SD. Case of simple partial status epilepticus in occipital lobe epilepsy misdiagnosed as migraine: clinical, electrophysiological, and magnetic resonance imaging characteristics. *Epilepsia.* 1995;36:1233-1236.
45. Andermann F, Zifkin B. The benign occipital epilepsies of childhood: an overview of the idiopathic syndromes and of the relationship to migraine. *Epilepsia.* 1998;39 Suppl 4:S9-23.
46. Caraballo RH, Cersosimo RO, Fejerman N. Childhood occipital epilepsy of Gastaut: a study of 33 patients. *Epilepsia.* 2008;49:288-297.
47. Taylor I, Berkovic SF, Kivity S, Scheffer IE. Benign occipital epilepsies of childhood: clinical features and genetics. *Brain.* 2008;131:2287-2294.
48. Panayiotopoulos CP, Michael M, Sanders S, Valeta T, Koutroumanidis M. Benign childhood focal epilepsies: assessment of established and newly recognized syndromes. *Brain.* 2008;131:2264-2286.
49. Caraballo R, Koutroumanidis M, Panayiotopoulos CP, Fejerman N. Idiopathic childhood occipital epilepsy of Gastaut: a review and differentiation from migraine and other epilepsies. *J Child Neurol.* 2009;24:1536-1542.
50. Andermann F. Migraine and the benign partial epilepsies of childhood: evidence for an association. *Epileptic Disord.* 2000;2 Suppl 1:S37-39.
51. Wirrell 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;47:1674-1681.
52. Clarke T, Baskurt Z, Strug LJ, Pal DK. Evidence of shared genetic risk factors for migraine and rolandic epilepsy. *Epilepsia.* 2009;50:2428-2433.
53. Deprez L, Peeters K, Van Paesschen W, *et al.* Familial occipitotemporal lobe epilepsy and migraine with visual aura: linkage to chromosome 9q. *Neurology.* 2007;68:1995-2002.
54. Deprez L, Weckhuysen S, Peeters K, *et al.* Epilepsy as part of the phenotype associated with ATP1A2 mutations. *Epilepsia.* 2008;49:500-508.
55. Barrett CF, van den Maagdenberg AM, Frants RR, Ferrari MD. Familial hemiplegic migraine. *Adv Genet.* 2008;63:57-83.
56. Sparaco M, Feleppa M, Lipton RB, Rapoport AM, Bigal ME. Mitochondrial dysfunction and migraine: evidence and hypotheses. *Cephalalgia.* 2006;26:361-372.

57. Bruyn GW. Intracranial arteriovenous malformation and migraine. *Cephalalgia*. 1984;4:191-207.
58. Laakso A, Dashti R, Juvela S, Niemela M, Hernesniemi J. Natural history of arteriovenous malformations: presentation, risk of hemorrhage and mortality. *Acta Neurochir Suppl*.107:65-69.
59. Klapper J. Headache in Sturge-Weber syndrome. *Headache*. 1994;34:521-522.
60. Breslau N, Davis GC, Peterson EL, Schultz LR. A second look at comorbidity in victims of trauma: the posttraumatic stress disorder-major depression connection. *Biol Psychiatry*. 2000;48:902-909.
61. Lipton RB, Stewart WF, Diamond S, Diamond ML, Reed M. Prevalence and burden of migraine in the United States: data from the American Migraine Study II. *Headache*. 2001;41:646-657.
62. Luders H, Acharya J, Baumgartner C, *et al*. Semiological seizure classification. *Epilepsia*. 1998;39:1006-1013.
63. Engel J, Jr. A proposed diagnostic scheme for people with epileptic seizures and with epilepsy: report of the ILAE Task Force on Classification and Terminology. *Epilepsia*. 2001;42:796-803.
64. Crompton DE, Berkovic SF. The borderland of epilepsy: clinical and molecular features of phenomena that mimic epileptic seizures. *Lancet Neurol*. 2009;8:370-381.
65. Wild E. Deja vu in neurology. *J Neurol*. 2005;252:1-7.
66. Gaitatzis A, Sander JW. The mortality of epilepsy revisited. *Epileptic Disord*. 2004;6:3-13.
67. Goadsby PJ, Hoskin KL. Inhibition of trigeminal neurons by intravenous administration of the serotonin (5HT)1B/D receptor agonist zolmitriptan (311C90): are brain stem sites therapeutic target in migraine? *Pain*. 1996;67:355-359.
68. Moskowitz MA. Neurogenic versus vascular mechanisms of sumatriptan and ergot alkaloids in migraine. *Trends Pharmacol Sci*. 1992;13:307-311.
69. Hargreaves R. New migraine and pain research. *Headache*. 2007;47 Suppl 1:S26-43.
70. Ferrari MD, Haan J. The genetics of migraine: implication for treatment approaches. *J Neural Transm Suppl*. 2002:111-127.
71. Bahra A, Matharu MS, Buchel C, Frackowiak RS, Goadsby PJ. Brainstem activation specific to migraine headache. *Lancet*. 2001;357:1016-1017.
72. Goadsby PJ. Neurovascular headache and a midbrain vascular malformation: evidence for a role of the brainstem in chronic migraine. *Cephalalgia*. 2002;22:107-111.
73. Lauritzen M. Pathophysiology of the migraine aura. The spreading depression theory. *Brain*. 1994;117 (Pt 1):199-210.
74. Bolay H, Reuter U, Dunn AK, Huang Z, Boas DA, Moskowitz MA. Intrinsic brain activity triggers trigeminal meningeal afferents in a migraine model. *Nat Med*. 2002;8:136-142.
75. Ayata C, Jin H, Kudo C, Dalkara T, Moskowitz MA. Suppression of cortical spreading depression in migraine prophylaxis. *Ann Neurol*. 2006;59:652-661.
76. Aurora SK. Is chronic migraine one end of a spectrum of migraine or a separate entity? *Cephalalgia*. 2009;29:597-605.
77. Ducros A, Tournier-Lasserre E, Bousser MG. The genetics of migraine. *Lancet Neurol*. 2002;1:285-293.
78. de Vries B, Frants RR, Ferrari MD, van den Maagdenberg AM. Molecular genetics of migraine. *Hum Genet*. 2009;126:115-132.
79. Jurkat-Rott K, Freilinger T, Dreier JP, *et al*. Variability of familial hemiplegic migraine with novel A1A2 Na⁺/K⁺-ATPase variants. *Neurology*. 2004;62:1857-1861.
80. Kors E, Haan J, Ferrari M. Migraine genetics. *Curr Pain Headache Rep*. 2003;7:212-217.
81. Stam AH, van den Maagdenberg AM, Haan J, Terwindt GM, Ferrari MD. Genetics of migraine: an update with special attention to genetic comorbidity. *Curr Opin Neurol*. 2008;21:288-293.
82. Kahlig KM, Rhodes TH, Pusch M, *et al*. Divergent sodium channel defects in familial hemiplegic migraine. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2008;105:9799-9804.

83. Ophoff RA, Terwindt GM, Vergouwe MN, *et al.* Familial hemiplegic migraine and episodic ataxia type-2 are caused by mutations in the Ca²⁺ channel gene CACNL1A4. *Cell*. 1996;87:543-552.
84. Chan YC, Burgunder JM, Wilder-Smith E, *et al.* Electroencephalographic changes and seizures in familial hemiplegic migraine patients with the CACNA1A gene S218L mutation. *J Clin Neurosci*. 2008;15:891-894.
85. Tottene A, Conti R, Fabbro A, *et al.* Enhanced excitatory transmission at cortical synapses as the basis for facilitated spreading depression in Ca(v)2.1 knockin migraine mice. *Neuron*. 2009;61:762-773.
86. Gargus JJ. Genetic calcium signaling abnormalities in the central nervous system: seizures, migraine, and autism. *Ann N Y Acad Sci*. 2009;1151:133-156.
87. Jen JC, Graves TD, Hess EJ, Hanna MG, Griggs RC, Baloh RW. Primary episodic ataxias: diagnosis, pathogenesis and treatment. *Brain*. 2007;130:2484-2493.
88. Ducros A, Denier C, Joutel A, *et al.* Recurrence of the T666M calcium channel CACNA1A gene mutation in familial hemiplegic migraine with progressive cerebellar ataxia. *Am J Hum Genet*. 1999;64:89-98.
89. De Fusco M, Marconi R, Silvestri L, *et al.* Haploinsufficiency of ATP1A2 encoding the Na⁺/K⁺ pump alpha2 subunit associated with familial hemiplegic migraine type 2. *Nat Genet*. 2003;33:192-196.
90. Vanmolkot KR, Kors EE, Hottenga JJ, *et al.* Novel mutations in the Na⁺, K⁺-ATPase pump gene ATP1A2 associated with familial hemiplegic migraine and benign familial infantile convulsions. *Ann Neurol*. 2003;54:360-366.
91. Aperia A. New roles for an old enzyme: Na,K-ATPase emerges as an interesting drug target. *J Intern Med*. 2007;261:44-52.
92. Riant F, De Fusco M, Aridon P, *et al.* ATP1A2 mutations in 11 families with familial hemiplegic migraine. *Hum Mutat*. 2005;26:281.
93. Castro MJ, Stam AH, Lemos C, *et al.* Recurrent ATP1A2 mutations in Portuguese families with familial hemiplegic migraine. *J Hum Genet*. 2007;52:990-998.
94. Dichgans M, Freilinger T, Eckstein G, *et al.* Mutation in the neuronal voltage-gated sodium channel SCN1A in familial hemiplegic migraine. *Lancet*. 2005;366:371-377.
95. Mullen SA, Scheffer IE. Translational research in epilepsy genetics: sodium channels in man to interneuronopathy in mouse. *Arch Neurol*. 2009;66:21-26.
96. Gambardella A, Marini C. Clinical spectrum of SCN1A mutations. *Epilepsia*. 2009;50 Suppl 5:20-23.
97. Jansen FE, Sadleir LG, Harkin LA, *et al.* Severe myoclonic epilepsy of infancy (Dravet syndrome): recognition and diagnosis in adults. *Neurology*. 2006;67:2224-2226.
98. Fujiwara T. Clinical spectrum of mutations in SCN1A gene: severe myoclonic epilepsy in infancy and related epilepsies. *Epilepsy Res*. 2006;70 Suppl 1:S223-230.
99. Harkin LA, McMahon JM, Iona X, *et al.* The spectrum of SCN1A-related infantile epileptic encephalopathies. *Brain*. 2007;130:843-852.
100. Claes LR, Deprez L, Suls A, *et al.* The SCN1A variant database: a novel research and diagnostic tool. *Hum Mutat*. 2009;30:E904-920.
101. Martin MS, Dutt K, Papale LA, *et al.* Altered function of the SCN1A voltage-gated sodium channel leads to GABAergic interneuron abnormalities. *J Biol Chem*.
102. Jen JC, Wan J, Palos TP, Howard BD, Baloh RW. Mutation in the glutamate transporter EAAT1 causes episodic ataxia, hemiplegia, and seizures. *Neurology*. 2005;65:529-534.
103. Tzoulis C, Engelsens BA, Telstad W, *et al.* The spectrum of clinical disease caused by the A467T and W748S POLG mutations: a study of 26 cases. *Brain*. 2006;129:1685-1692.
104. Lonnqvist T, Paetau A, Valanne L, Pihko H. Recessive twinkle mutations cause severe epileptic encephalopathy. *Brain*. 2009;132:1553-1562.

105. Silberstein SD. Practice parameter: evidence-based guidelines for migraine headache (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2000;55:754-762.
106. Silberstein SD. Clinical practice guidelines. *Cephalalgia*. 2005;25:765-766.
107. Silberstein SD. Topiramate in migraine prevention: evidence-based medicine from clinical trials. *Neurol Sci*. 2004;25 Suppl 3:S244-245.
108. Rapoport AM, Bigal ME. Migraine preventive therapy: current and emerging treatment options. *Neurol Sci*. 2005;26 Suppl 2:s111-120.

9.2. Artigo: Cefaléia em pacientes portadores de epilepsia: uma revisão.

Renata Gomes Londero (1)

Marino Muxfeldt Bianchin (2)

Angélica Dal Pizzol (3)

Marcelo Eduardo Bigal (4)

(1) Neurologista, mestranda em clínica médica pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Professora da Universidade Luterana do Brasil.

(2) Neurologista, professor da Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

(3) Residente em Neurologia no Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

(4) Global Director for Scientific Affairs – Merck Research Laboratories – Whitehouse Station, MJ, USA. Department of Neurology, Albert Einstein College of Medicine, New York, USA.

Estudo realizado no ambulatório de epilepsia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brasil.

Os autores não declaram conflito de interesses;

Não houve financiamento.

Endereço postal: Rua Coronel Bordini, 675/204, Bairro Independência, Porto Alegre/RS, Brasil.

Eletrônico para correspondência: londeromd@yahoo.com.br

Resumo

Epilepsia está entre as doenças mais frequentes na neurologia atingindo cerca de 1%[16] da população mundial, sendo mais prevalente em países do terceiro mundo: 1,19% em dados de São Paulo/SP[169] e 1,65% em dados de Porto Alegre/RS[170] - dados que se acredita subestimados. Avanços no tratamento da epilepsia tiveram impacto importante na qualidade de vida dos pacientes. Entretanto, não apenas a terapêutica influencia a morbidade da epilepsia. Condições como cefaléia, Transtornos Psiquiátricos, limitações funcionais também mostram impacto na percepção do estado de saúde e de doença. Cefaléias também têm prevalência considerável na população (38% a 50%), atingindo, com frequência ainda maior, pacientes com epilepsia (43 a 65%[3-5, 6]). Por outro lado, a prevalência de epilepsia em pessoas com migrânea varia de 1% a 17%, substancialmente maior do que a prevalência de epilepsia na população[171]. Sendo cefaléia uma condição dolorosa, com características clínicas que influenciam significativamente as condições do paciente, sua associação com epilepsia incorpora maior prejuízo à qualidade de vida deste grupo. Além disto, epilepsia e cefaléia são condições associadas a grande custo econômico, a importante incapacidade e são potencialmente tratáveis. A presente revisão visa reunir dados mais recentes publicados a respeito das características clínicas da cefaléia em pacientes com epilepsia.

Key Words

Headache, Migraine, epilepsy, treatment.

Palavras-Chave:

Cefaléia, migrânea, epilepsia, tratamento.

Introdução

Cefaléia e epilepsia são condições paroxísticas. A ocorrência simultânea destas duas doenças é bem reconhecida, sendo primeiramente observada por Gowers[22]. A Cefaléia pode preceder, suceder ou ocorrer simultaneamente à crise, e acompanha a epilepsia em aproximadamente 43 a 65% dos casos[23, 24], dependendo dos critérios utilizados e - principalmente - do tipo de síndrome epiléptica estudada. Também parece haver influência da idade da população, sendo que em estudos que abrangeram uma faixa etária mais ampla, a cefaléia parece ser mais comum entre os mais jovens[53]. A associação entre migrânea e epilepsia é particularmente interessante, pois ambas ocorrem em crises; têm sintomas, fatores etiológicos e tratamento preventivo em comum, e às vezes simulam uma a outra. Podem gerar alterações ao eletroencefalograma[29], à ressonância magnética funcional e à tomografia por emissão de pósitrons nos episódios e podem ser desencadeadas por fatores comuns: hormonal, privação de sono, trauma cerebral. Nem migrânea nem epilepsia são desordens clínicas únicas, cada uma constituindo uma família heterogênea de doenças. Há variados tipos de migrânea, como há de epilepsia. E ambas contam com classificações internacionalmente aceitas e utilizadas[18, 21, 35]. Nas últimas duas décadas esta ligação tem se estendido ao tratamento, uma vez que muitos antiepilépticos têm demonstrado um efeito profilático contra a migrânea (Ácido Valpróico, Topiramato, Gabapentina), possivelmente por inibir a Depressão Alastrante[42]. Fatores genéticos também estão fortemente implicados em ambas as desordens, e algumas formas raras de epilepsia e migrânea podem coexistir em famílias e podem dever-se à mesma mutação[23, 59]. Em artigo recente, Parisi et al.[172], chegaram a sugerir que em um futuro próximo talvez possamos descrever cefaléia e epilepsia com dois aspectos de um mesmo fenômeno neurofisiopatológico, sendo a ocorrência predominantemente de um ou de outro em um determinado indivíduo relacionada a variações anatômicas e fisiológicas (tamanho da fibra, mielinização, conexões polissinápticas mais ou menos difusas) e à conseqüente redução do limiar do sistema nervoso autonômico.

Crises epiléticas puramente dolorosas são raras. Sua prevalência estimada fica entre 0,3 e 2,8% e a dor cefálica é uma de suas subdivisões, junto à dor abdominal e às dores unilaterais das auras somatossensitivas.

Na prática clínica, pacientes com epilepsia não infreqüentemente se queixam de cefaléia, mas eles buscam resolução primariamente por suas crises epiléticas. Os médicos freqüentemente falham em perguntar explicitamente a respeito das cefaléias associadas às crises, embora o tratamento da cefaléia possa oferecer opções terapêuticas. Pacientes com migrânea associada a crises epiléticas poderiam se beneficiar de tratamento profilático da cefaléia. Embora essas cefaléias possam ter impacto negativo na qualidade de vida, pouco é conhecido sobre seu tratamento e não é surpresa que dados a respeito da fisiopatologia ainda sejam escassos.

Correlação entre o tipo de crise epilética e a ocorrência de cefaléia

Em um estudo que envolveu 109 pacientes consecutivos com epilepsia[23], 65% dos pacientes relataram ter dores de cabeça; sendo 64% com epilepsia parcial e 68% com epilepsias generalizadas (todas primárias) – diferença não significativa. A intensidade da dor foi leve em 37%, moderada em 28% e severa em 33%. 15% dos indivíduos relataram cefaléia que atrapalhava as atividades da vida diária. Comparativamente, utilizando o mesmo instrumento de *screening* – um questionário padronizado – o estudo head-HUNT verificou uma prevalência de cefaléia na população de 47% em mulheres e 29% em homens, significativamente mais baixa que os 69 e 59%, respectivamente, identificados no estudo em epiléticos. No estudo de Schachter[26] houve maior prevalência de cefaléia pós-crise entre pacientes com crises tônico-clônicas generalizadas (96% tinham cefaléia) em relação àqueles com crises parciais complexas (36% apresentavam cefaléia).

Correlação entre a síndrome epilética e a ocorrência de cefaléia

A ocorrência de cefaléia do tipo migrânea varia não apenas com o tipo de crise, mas também com a síndrome epilética apresentada. Crises do lobo occipital estão mais freqüentemente

associadas à cefaléia, seguidas das crises do lobo temporal, sendo mais incomum a ocorrência em crises do lobo frontal (19,7%, 10,2% e 5,2%, respectivamente, no trabalho de Ito[53] e cols, realizado com 365 pacientes com epilepsia parcial no Japão). O lobo occipital é definido por alguns autores como gerador inicial das crises de migrânea (outros atribuem este papel ao tronco cerebral), o que faz com que não seja surpresa a epilepsia deste lobo estar associada a crises deste tipo de cefaléia; a explicação aventada pelos autores para a frequência aumentada também em epilepsias do lobo temporal é a localização justaposta ao lobo occipital e as amplas conexões anatômicas que unem as regiões (principalmente estruturas temporais mesiais e lobo occipital).

Relação temporal entre a crise epiléptica e a cefaléia

A cefaléia que ocorre em pacientes com epilepsia pode estar temporalmente relacionada às crises de diferentes formas: pode ser **peri-ictal** (ocorre no período entorno das crises epilépticas – subdividida em pré-ictal, ictal e pós-ictal) ou **interictal** (não relacionada temporalmente com as crises).

Em diferentes estudos[1, 3, 26, 31], a ocorrência de cefaléia **interictal** foi estimada entre 31-64%; e de cefaléia interictal em pacientes que também apresentam cefaléia peri-ictal, em 39%⁴. Ito e Schachter[1] estudaram este tipo de cefaleia através da aplicação de um questionário a pacientes com diferentes síndromes epilépticas e observaram sua ocorrência em 64% deles, com uma frequência significativa (semanal ou mensal) em 69% dos casos, e com comprometimento das atividades da vida diária em 67% (esta foi a mesma porcentagem de pacientes cuja dor poderia ser classificada como moderada a forte). Na população geral a ocorrência de cefaleia nesta intensidade é de 48%[173]. Sessenta e oito por cento dos pacientes portadores de epilepsia com cefaléia apresentam critérios para classificá-la como migrânea (dor acompanhada de fono e fotofobia, náuseas ou vômitos), uma prevalência elevada, se comparada à população, onde ela é de 10-15%[30] (podendo ser ainda menor em populações Asiáticas e Americanas - 7-8%). Dos pacientes com cefaléia interictal, 47% eram do sexo masculino. A ocorrência de cefaléia interictal não se

correlacionou com o tempo de duração da epilepsia, o tipo de crise ou a frequência das crises. Mas a presença de cefaléia pós-ictal e a história familiar de migrânea foram fatores que predisuseram a ocorrência de cefaléia interictal. D'Alessandro et al[27] relataram uma incidência de 45% de cefaléia interictal em pacientes com crises não convulsivas.

Förderreuther[24] e cols estudaram especificamente cefaléia **peri-ictal** em uma amostra de 110 pacientes portadores de epilepsia de um centro de referência para epilepsia e observaram uma incidência em 43%; sendo 40% exclusivamente pós-ictal, 1% exclusivamente pré-ictal e 2% mista. Nestes pacientes a cefaléia foi classificada, de acordo com a Classificação da *International Headache Society* (IHS), como migrânea em 34% dos pacientes (16.2% dos pacientes estudados) e como cefaléia tensional em 34%; em 21% a cefaléia não pode ser classificada.

A cefaléia **pós-ictal** ocorre em 13 a 96%[1, 24-27, 174, 175] dos pacientes com epilepsia, e é um achado comum nas crises tônico-clônicas generalizadas (em 93% dos pacientes no estudo de Förderreuther[24], 96% no de Schachter[26] e 50% no estudo de Schon e colaboradores[25]), embora também ocorra após crises parciais complexas originadas no lobo temporal[14, 25-27], crises do lobo occipital e do lobo frontal (em epilepsias focais: 37[175] a 43%[24]).

Ito[1] e cols relataram, estudando pacientes com epilepsia parcial sintomática e provavelmente sintomática, uma frequência que variava conforme o tipo de epilepsia, sendo mais comum na epilepsia do lobo temporal e menos freqüente nas epilepsias do lobo parietal e frontal (62%, 23% e 42%, respectivamente) e com o tipo de crise: mais comum em crises generalizadas. Observaram ainda que epilepsias de início mais precoce e a ocorrência de crises tônico-clônicas generalizadas seriam fatores de risco para cefaléia pós-ictal. Os efeitos das descargas epiléticas sobre o cérebro imaturo seriam uma possível explicação para o início precoce de a epilepsia influenciar a ocorrência de cefaléia; mas esta especulação requer mais estudos.

Em um estudo[24], a dor **pós-ictal** pôde ser classificada com migrânea em 34% dos pacientes e como Cefaléia Tipo tensional em 34% dos pacientes com cefaléia. Em recente “*Expert Opinion*”, publicada na Revista *Headache*, Gladstein[14] interrogou se a cefaléia pós-ictal poderia

ser um tipo de migrânea; e há ainda estudos[29, 31] que sugerem que exista um “migrânea relaciona à epilepsia”.

Foi observado que o tipo **pré-ictal** ocorre em 4-15% dos pacientes com epilepsia, podendo ser dividido em precoce (iniciando menos de 30 minutos antes da crise) e prodrômica (24 horas a 30 minutos antes da crise). Yankovsky e cols[12] estudaram a ocorrência deste tipo de cefaléia em pacientes com epilepsia parcial refratária e observaram uma prevalência de 11%; sendo que 7% eram do tipo precoce e 4% prodrômica. Em 9 dos 10 pacientes, a cefaléia era homolateral ao foco epiléptico (Ver abaixo a discussão sobre o valor localizatório).

A cefaléia pré-ictal deve ser adequadamente diferenciada da cefaléia que ocorre durante a crise, ou seja, **ictal**.

Em 1999 Siegel et al[176] relataram que oito de 572 pacientes portadores de epilepsia tinham dor ictal; 2 deles tinham dor cefálica. Todos os oito tinham crises que iniciavam ou envolviam o lobo parietal. Baseados nestes dados, os autores concluíram que dor ictal e crises que envolvam o lobo parietal estão associados. Excepcionalmente a cefaléia pode ser o único sintoma ictal. Estudos com registros obtidos com eletrodos intracerebrais[177, 178] mostraram que esta cefaléia é ipsilateral a uma descarga epiléptica originada da amígdala e do hipocampo.

Isler e cols[178] demonstraram crises de migrânea que coincidem com atividade crítica ao EEG e terminam em segundos a minutos (hemicrania epiléptica); em casos raros, a cefaléia ictal pode durar horas.

Karaali-Savrun[3] e colaboradores realizaram estudo compreendendo diferentes tipos de epilepsias separando-as em generalizadas e focais e observou uma prevalência geral de 40.7% para cefaléias interictais e de 58.51% para cefaléias peri-ictais. Sylvertsen[23], utilizando os mesmos critérios, encontrou 52% de cefaléia interictal, 44% pós-ictal e 4-15% de pré-ictal.

Em estudo prospectivo realizado em Hong Kong[2], que trabalhou com diários de cefaléia preenchidos por pacientes com epilepsia, em um período de 3 meses, Kwan e cols observaram uma incidência de cefaléia de 22%. Destes, 19.8% apresentou cefaléia interictal, 4.8% peri-ictal e 2.2%

cefaléia interictal e peri-ictal. Quanto ao tipo de cefaléia, 7.9% tinham migrânea, 7.0% tinham cefaléia tensional e 7.0% tinham cefaléia não classificável. É digno de nota que (1) embora a média de intensidade da dor, quantificada através da escala análogo visual, fosse de 54,2%, (2) 49% utilizasse medicação para alívio sintomático da cefaléia e (3) 34% dos pacientes tenha relatado um impacto na qualidade de vida entre substancial e muito severo, 100% dos pacientes não tinham diagnóstico de cefaléia antes da realização do estudo.

Migrânea e epilepsia

A correlação entre migrânea, em especial, e epilepsia vem a muito sendo pesquisada, mas ainda é pouco compreendida. Estudos epidemiológicos indicam uma associação entre migrânea e epilepsia, com uma prevalência aumentada de migrânea em portadores de epilepsia e vice-versa. Investigadores[1, 25, 29] relataram que a prevalência de migrânea em pacientes com epilepsia é de 2-68%; Ottman e Lipton[56] observaram uma incidência de migrânea (incidência cumulativa até os 40 anos) em portadores de epilepsia superior àquela vista em seus irmãos não-epilépticos (24 e 12%, respectivamente), independente da idade de início da epilepsia, da síndrome epilética, da etiologia e de história familiar de epilepsia (neste estudo não foi interrogada história familiar de cefaléia ou de migrânea). Estudos examinando a co-ocorrência das condições sugerem alguns fatores de risco, sendo a presença de lesão cerebral um deles. Crises epiléticas induzidas pela aura enxaquecosa são descritas em 11,3 a 16,5% dos pacientes com comorbidade[57, 179]. Cefaléia tipo-migrânea foi observada em 55,7% dos pacientes com cefaléia peri-ictal, e uma história de (crise-independente) migrânea foi significativamente mais freqüente nestes pacientes, comparada a pacientes com epilepsia associada a outros tipos de cefaléia[57]. A classificação internacional das cefaléias e algias crânios-faciais, em sua segunda edição (ICHD-2)[21], reconhece a crise desencadeada por migrânea, descrita como uma crise precedida por uma aura migranosa. O termo migranepilepsia tem sido usado para denotar crises epiléticas ocorrendo entre as fases da aura e da cefaléia. De acordo com a ICHD-2, Miganepilepsia ocorre quando as crises acontecem durante ou

dentro de uma hora da aura enxaquecosa. Taxas relatadas de migranepilepsia na população com comorbidade entre migrânea e epilepsia variam de 1,7 a 16%[29]. Epilepsia catamenial e migrânea com aura seriam fatores de risco para Migranepilepsia[29].

Estudos mostram que a história pessoal de migrânea é fator de risco para o desenvolvimento de migrânea pós-ictal. As cefaléias sintomáticas do acidente vascular cerebral (AVC) e dos tumores cerebrais também foram relatadas como dependentes da história pessoal de cefaléia: todos os pacientes com história de migrânea queixavam-se de cefaléia com características enxaquecosas após um AVC[180, 181], e pacientes com histórico de cefaléia são mais predispostos a desenvolver cefaléia associada a um tumor cerebral do que pacientes sem histórico de cefaléia[182].

Fatores de risco para epilepsia e para migrânea

Fatores de risco para uma doença são fatores que aumentam a probabilidade de que a doença (epilepsia ou migrânea) ocorra em um indivíduo. Fatores de risco comuns a epilepsia e migrânea incluem: (1) história familiar positiva, (2) presença de depressão, (3) presença da outra doença (de epilepsia para migrânea e vice-versa)[183-187].

Por outro lado, o aumento do risco de ocorrência de uma crise em um indivíduo que tem a doença se dá por um fator desencadeante. Desencadeantes conhecidos de migrânea incluem fatores endógenos (por exemplo: menstruação), fatores exógenos (álcool, especialmente vinho tinto; alimentos embutidos, queijos e chocolates), mudanças de temperatura e alterações no padrão de sono do indivíduo[188-191]. Fatores desencadeantes de crises epiléticas incluem má adesão ao tratamento, privação de sono, estímulos visuais específicos, consumo de álcool e menstruação[192-194].

Reforçando a idéia de comorbidade, o estudo de Velioglu e Özmenoglu[29] mostrou que o tratamento da migranepilepsia (ou seja: da epilepsia desencadeada por uma crise de migrânea) com antimigranosos (bloqueadores do canal de cálcio e beta-bloqueadores), em associação com os antiepiléticos, tem valor em melhorar o controle das crises epiléticas nestes pacientes. Os autores também observaram que esta associação era mais comum em pacientes com epilepsia catamenial,

fato de grande interesse, visto que sabidamente crises de migrânea também predominam no período perimenstrual (cerca de 60% das crises em mulheres).

Cefaléia e Epilepsia: Valor localizatório?

Syvertsen et al[23] observaram uma correlação significativa entre a lateralização da cefaléia e as anormalidades interictais no EEG de pacientes com epilepsia parcial: em 60% do pacientes que tinham cefaléia unilateral esta ocorria do mesmo lado da alteração no EEG (os autores enfatizam que não estudaram a correlação com a alteração ictal).

Bernasconi[31] e cols demonstraram uma correlação entre o lado em que a cefaléia ocorre e o lado onde as descargas epilépticas ocorrem, sugerindo que a cefaléia poderia ter valor localizatório; em relação à cefaleia pré-ictal, presente em 90% dos pacientes estudados, eles observaram uma maior concordância em pacientes com epilepsia do lobo temporal, enquanto em epilepsias extra-temporais a cefaléia não teve valor localizatório (12% das cefaleias eram ipsilaterais). Na epilepsia do lobo temporal também a cefaléia pós-ictal mostrou valor localizatório: 89% dos pacientes tinha cefaléia ipsilateral ao foco. Neste trabalho o foco foi determinado por RM e vídeo-EEG e, em 68% dos pacientes, por “resposta ao tratamento cirúrgico”.

No estudo Yankovsky e cols[12] (em pacientes com epilepsia refratária) houve coincidência entre o lado do foco e da cefaléia em 90% dos casos. Na discussão do estudo os autores reforçam seus achados citando estudos experimentais que mostraram que a manipulação da pia próximo ao polígono de Willis e próximo ao tentório induzem dor que é habitualmente referida para áreas temporais e retro-orbitais ipsilaterais. Já a ocorrência de dor contralateral poderia ser explicada por estimulação da dura sobre a convexidade, que produz dor bilateral ou contralateral, provavelmente via terminações bilaterais dos nervos durais próximo à linha média.

Förderreuther e cols.[24], estudando pacientes com cefaléia pós-ictal, não observaram esta correlação, embora se deva salientar que foram estudados apenas 11 pacientes com cefaléia unilateral.

O mecanismo da cefaléia peri-ictal ainda permanece por ser definido; Bernasconi et al sugeriram que a vasodilatação e a hiperemia pós-ictal com subseqüente ativação do sistema trigeminal poderiam ser uma explicação.

Possíveis Mecanismos Neurofisiológicos Comuns

A etiologia da **cefaléia** em portadores de epilepsia é provavelmente multifatorial. As crises de migrânea, como as crises convulsivas, podem ser desencadeadas por um excessiva excitabilidade celular neocortical; na migrânea, por um lado, a hiperexcitabilidade é creditada à Depressão Alastrante, enquanto na epilepsia ela se deve a uma atividade hipersíncrona que caracteriza as crises. Algumas formas de epilepsia e de migrânea já estão definidas como canalopatias[195]. Schorn e Blau[25] sugeriram que modificações vasculares intracranianas, semelhantes àquelas ocorridas na migrânea, podem estar relacionadas às cefaléias pós-ictais. D'Alessandro et al[27] aventaram que as descargas epilépticas poderiam envolver o tronco cerebral, e ativar vias serotoninérgicas que desencadeariam as típicas alterações vasculares associadas à migrânea. Além disso, alterações neuroquímicas como o aumento da liberação de glutamato e a redução da atividade gabaérgica têm sido associados tanto com migrânea quanto com epilepsia[196].

Ottman e Lipton propuseram que um estado cerebral alterado (aumento da excitabilidade) poderia aumentar o risco tanto de migrânea quanto de epilepsia e contar para a comorbidade das condições, uma hipótese que tem suporte nas similaridades terapêuticas[11]. A observação e que o ácido valpróico, um agonista gabaérgico, é efetivo na profilaxia da migrânea é consistente com estas especulações. Os mesmos autores[11] compararam achados patológicos (esclerose hipocampal, displasia cortical focal, glioma, atrofia focal, calcificação) em pacientes portadores de

epilepsia com e sem cefaléia e concluíram que, à exceção de malformações arteriovenosas (MAVs), o tipo de achado não parece influenciar a ocorrência de cefaléia.

Estudando o córtex cerebral humano exposto durante crises epiléticas, Penfield e Jasper observaram vasodilatação difusa e hiperemia reativa na região onde ocorriam as descargas do foco epilético. Estudos recentes investigando o fluxo sanguíneo cerebral (FSC) em pacientes com epilepsia do lobo temporal detectaram aumento do fluxo vários minutos antes do início das crises[197, 198]. Este aumento no FSC pode estar relacionado a alterações na atividade neuronal muito antes do início da crise ao EEG e pode provocar cefaléia pré-ictal através de ativação do sistema trigêmeino-vascular, causando a liberação de neuropeptídeo sensitivo vasoativo que aumenta a reposta a dor[199]. Esse processo induz uma reação inflamatória que desencadeia a liberação de substância P e neurocinina A que contribuem para um ambiente de “inflamação neurogênica”. Um aumento dos neuropeptídeos após a crise pode explicar o aumento da intensidade da cefaléia pós-ictal observado em alguns pacientes[12]. Susceptibilidade individual para a ativação deste sistema poderia sugerir porque apenas alguns pacientes com epilepsia parcial têm cefaléia pós-ictal.

A hiperexcitabilidade neuronal poderia explicar a comorbidade de migrânea e epilepsia. A depressão alastrante de Leão, um mecanismo fisiopatológico postulado para as crises epiléticas e para a migrânea com aura, poderia hipoteticamente ser a ligação entre as duas condições. Sabemos ainda que 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)[196, 200]. Interictalmente, enxaquecosos podem ter um defeito na fosforilação oxidativa mitocondrial e ter um nível intracelular de magnésio baixo[200]. Por sua vez, Marks e Ehrenberg[179] consideraram que a redução do fluxo sanguíneo cerebral presente durante a aura enxaquecosa poderia desencadear a crise. Levando estes mecanismos em conta e trabalhando com um modelo experimental animal Moskowitz et al.[42] observaram que a administração por tempo prolongado de medicações profiláticas para migrânea – como Topiramato e Valproato – é capaz de suprimir a freqüência da depressão alastrante em 40-80%, de uma forma dose-dependente, comparado ao grupo controle.

Defeitos na bomba Na⁺-K⁺ ATPase devidos a alterações na excitabilidade neuronal podem resultar na manifestação fenotípica da migrânea e da epilepsia[39], que podem resultar da depressão alastrante (na migrânea) e da modulação dos potenciais pós-sinápticos inibitórios (na epilepsia)[201].

Comparando grupos com migrânea, com epilepsia e com as 2 condições associadas, Leniger e cols. observaram que havia uma predominância de mulheres no primeiro e no último grupo; comparando pacientes com migrânea isolada e com comorbidade verificaram a ocorrência de migrânea com aura predominantemente no segundo grupo; outras características da migrânea - como dor moderada a intensa, piora da dor com atividade física, fonofobia e fotofobia - foram mais frequentes em pacientes com comorbidade, comparados aos paciente com migrânea isolada. Os autores discutem se tal fato poderia ser atribuído a um aumento da vulnerabilidade à depressão alastrante resultado da hiperexcitabilidade neuronal.

Genética. Estudos recentes em clínica e genética mostraram associação entre migrânea/cefaléia e epilepsia. Deprez e cols[36] estudaram 21 membros de uma mesma família, que apresentavam um defeito monogênico na região 9q21-q22, na qual nove pacientes tinham epilepsia com características occipitotemporal e cefaléia do tipo migrânea apontando a possibilidade de este defeito comum estar na origem da associação entre epilepsia do lobo occipital e na migrânea com aura, ao menos nesta família. Três outros relatos clínicos ilustram esta hipótese: (1)Parisi et al.[172] descreveram o caso de uma menina de 14 anos que tinha epilepsia do lobo occipital fotossensível com crises que eram sucedidas por um *status* migranoso que durava 3 dias. O EEG mostrou um status epiléptico occipital durante a migrânea, e a administração de diazepam EV sob monitorização eletroencefalográfica continuada mostrou supressão das descargas associada a remissão da cefaléia. (2) Ghofrani et al.[202] relataram o caso de outra menina, de nove anos, com cefaléia forte e contínua que cedeu com tratamento anticonvulsivante, também com registro de EEG durante a dor demonstrando status epilepticus não convulsivo. (3) Menon[203] publicou o relato de dois casos de pacientes que foram inicialmente tratados como portadores de migrânea que posteriormente

“provou-se” tratar-se de crises do lobo occipital – visto que os pacientes tinham lesões de neurocisticercose na região occipital; o autor, contudo, não relatou se foi realizado EEG durante as crises. O EEG interictal de ambos era normal. Em migrânea, três genes[23, 39] ligados a formas autossômicas dominantes de Migrânea Hemiplégica Familiar (FHM – *Familial Hemiplegic Migraine*) estão mapeados: CACNA1A (FHM1), ATP1A2 (FHM2) e SCN1A (FHM3)[40]. O gene CACNA1A da FHM1 codifica uma subunidade do canal de cálcio tipo Q. Mutações nesse gene estão associadas, além de a migrânea (presente em mais da metade das famílias com FHM), a epilepsia idiopática e a ataxia cerebelar. Ao menos 7 dessas mutações já foram reconhecidas. Na FHM2 o gene responsável é o ATP1A2, que codifica a subunidade alfa do sódio/potássio ATPase – dez mutações desse gene já foram associadas a epilepsia: tanto síndromes com crises parciais quanto com crises generalizadas[40]. O mais recente gene que teve uma mutação descrita em FHM (FHM3)[41], o SCN1A, já era previamente associado a várias formas de epilepsia: epilepsia generalizada com crises febris na infância, epilepsia mioclônica severa da infância e outras síndromes raras.

Glutamato. A ação do Glutamato sobre seus receptores ionotrópicos está bem definida como desempenhando um papel crítico na maioria das formas de atividade epileptiforme interictal e ictal. Da mesma forma há fortes evidências de que a liberação de glutamato (por neurônios ou pela glia[204]) contribui para desencadear a Depressão Alastrante[195]. Numerosos outros estudos têm demonstrado que diferentes antagonistas dos receptores NMDA (receptor ionotrópico Glutamatérgico) podem inibir a depressão alastrante nos córtices occipital e parietal. Estes mesmos antagonistas revelaram-se poderosos anticonvulsivante em modelos animais[205].

Canalopatias. Migrânea e epilepsia compartilham características também comuns a distúrbios como a Síndrome do QT longo (desordem do músculo cardíaco), miotonias, paralisias periódicas (distúrbios do músculo esquelético). Embora afetem órgãos e tecidos diferentes, estas doenças têm em comum ocorrerem "em crises", em indivíduos de outra forma saudáveis e serem desencadeadas por fatores como stress, fadiga, determinadas dietas. Também frequentemente têm

componente genético e são manifestadas pela primeira vez na infância ou adolescência. As bases genéticas destes distúrbios vêm sendo demonstradas no sentido de deverem-se a defeitos em canais iônicos de membrana, as canalopatias. Exemplo são a Migrânea Hemiplégica Familiar associada a mutações do gene CACNA1A, gene também ligado à ataxia cerebelar tipo 6, e à Epilepsia Generalizada Idiopática; Migrânea Hemiplégica Familiar (FHM) associada a mutações do gene ATP1A2 que em uma família mostrou-se associada às convulsões infantis familiares benignas; FHM associada ao SCN1A, mutação também ligada às epilepsias com crises febris *plus* e à Síndrome de Dravet (anteriormente conhecida como epilepsia mioclônica severa da infância). A associação observada entre a FHM e diferentes síndromes epilépticas reforça a observação de que epilepsia e migrânea são condições comórbidas e também de que são fundamentalmente desordens da excitabilidade neuronal.

Tratamento da cefaléia relacionada à epilepsia

Em diferentes estudos constatou-se que apenas uma pequena porcentagem dos pacientes trata sua dor de cabeça a partir de uma prescrição médica (4%[23]), sendo que a maioria recorre a analgésicos comuns, ergots, e anti-inflamatórios. No estudo de Förderreuther[24] e cols já citado, nenhum paciente havia utilizado tratamento prescrito por médico – embora 30% dos pacientes tivesse usado alguma medicação sintomática.

O tratamento com anticonvulsivante deve levar em conta esta comorbidade. Uma vez que o ácido valpróico e o topiramato são efetivos no tratamento profilático da migrânea, eles devem ser considerados drogas de primeira escolha em pacientes com migrânea concomitante; contudo, não há dados que comprovem sua eficácia em tratar cefaléia associada à epilepsia.

Há poucos relatos sobre experiência no tratamento de crises de migrânea pós-ictal. Estes relatos[101, 206] apontam o uso de triptanos e ergots com boa eficácia.

Considerações Finais

A comorbidade entre cefaléia e epilepsia deve ser ressaltada visto que já foi reconhecido que os sintomas – mais agudos e dramáticos – da epilepsia concentram tanto a atenção do médico quanto a do paciente, levando ao subdiagnóstico e ao não tratamento da cefaléia. As pessoas com epilepsia devem ser encorajadas a discutir sua cefaléia com seu médico e os médicos devem perguntar rotineiramente aos pacientes a respeito da ocorrência de cefaléia.

Esta comorbidade deve receber especial atenção uma vez que pode influenciar na a escolha da droga antiepiléptica, na adesão ao tratamento e – em última instância – na qualidade de vida do indivíduo acometido[23]. Além disso, estudos eletrofisiológicos têm mostrado que alterações pré-ictais ocorrem minutos a horas antes do início das crises. A cefaléia pré-ictal poderia então ser de valor quando se consideram métodos de interrupção da crise por estimulação sensitiva ou *biofeedback*[12].

Embora formas raras de epilepsia e migrânea que são herdadas de forma mendeliana sejam em muitos casos associadas a defeitos em canais iônicos ou moléculas transportadoras de íons, a patogênese molecular nas formas esporádicas das doenças, que constituem a maioria dos casos clínicos, ainda é obscura.

Finalmente, mais estudos são necessários no sentido de: (1) entender a fisiopatologia da ocorrência conjunta das condições; (2) testar medicamentos que possam controlar de forma eficaz cefaléia associada à epilepsia.

Tabela 1 – Comparação entre os estudos originais citados:

Autores, ano	Grupo estudado	Número de indivíduos	Desenho	Tipo de crise	Tipo de cefaleia	Frequência cefaleia	Outras conclusões
Schachter et al, 1995[26]	Portadores de epilepsia	372	transversal	variado: 12% TCG 64% CPC 19% misto (TCG+CPC) 5% outros*	cefaleia pós-ictal	Pós-ictal 45% Pós-ictal após todas as crises 21% 73% pacientes com cefaleia tinham exclusivamente cefaleia pós-ictal	É de grande importância atentar para a ocorrência de cefaleia em pacientes com epilepsia.
Ito et al, 1996[1]	Portadores de epilepsia	162	transversal	variado: 7% TCG 35% CPC 49% misto (TCG+CPC) 9% outros*	geral migrânea (interictal)	interictal 64% migrânea interictal 68%	Cefaleia pós-ictal e HF de migrânea foram fatores de risco para cefaleia interictal.
Velioglu et al, 1999[29]	Portadores de epilepsia	412	transversal	variado	geral migrânea	migrânea 14% crise epiléptica induzida por migrânea 1,7%	Três dos 4 pacientes com epilepsia refratária melhoraram com o tratamento combinado com Antiepilépticos e antimigranosos** (todos tinham MCA).
Ito et al, 2000[175]	Epilepsia de início Focal	161	transversal	Epilepsia Parcial Sintomática e Provavelmente Sintomática	pós-ictal	pós-ictal - 37% ELT - 23% ELO - 62% ELF - 42%	Frequência de cefaleia varia com o tipo de epilepsia (mais frequente lobo occipital).
Bernasconi et al, 2001[31] Karaali-Savrun et al, 2002[3]	Epilepsia Parcial Portadores de epilepsia	100 135	transversal transversal	Epilepsia Parcial (60% ELT x 40% EET) Epilepsia parcial 81% Epilepsia generalizada 19%	cefaleia peri-ictal cefaleia peri-ictal e interictal	peri-ictal 47% migrânea peri-ictal 29% cefaleia peri-ictal 58% cefaleia interictal 41%	Lateralização da cefaleia peri-ictal ocorreu em concordância com lateralização do início da crise em 90% ELT e em 12% EET. Ambos os tipos de cefaleia foram mais comuns após crises TGC em comparação às demais.

Autores, ano	Grupo estudado	Número de Indivíduos	Desenho	Tipo de Crise	Tipo de cefaleia	Frequência cefaleia	Outras Conclusões
Leniger et al, 2003[57]	Portadores de epilepsia com e sem Migrânea	61 comorbidade (migrânea e epilepsia) 280 portadores de epilepsia 248 Enxaquecosos	transversal	variado - 30% portadores de epilepsia e 26,2% comorbidade tinham crises TCG; - 70% portadores de epilepsia e 73,8% comorbidade tinham crises focais	migrânea	migrânea 17,9%	Comparando pacientes com epilepsia e com comorbidade, a frequência do tipo de crise e do tipo de síndrome epiléptica não foram significativamente diferentes. Comparando pacientes com migrânea e com comorbidade, a MCA foi mais frequente no segundo grupo. Severidade da dor, piora da dor com atividade física e FN/FT foram mais frequentes em pacientes com comorbidade que em pacientes com migrânea.
Ito et al, 2004[53]	Epilepsia Parcial	364		variado: 70% CPS e/ou CPC evoluindo para TCG 30%CPS e/ou CPC	cefaleia pós-ictal	Pós-ictal - 40,4% tipo-migrânea pós-ictal - 10,4% (ELT - 10,2%; ELO - 19,7%, ELF - 5,2%)	Cefaleia tipo-migrânea pode estar relacionada a regiões particulares do foco epileptogenic (mais frequente em pacientes com foco temporal e occipital comparado a pacientes com foco frontal).
Yankovsky et al, 2005[11] Yankovsky et al, 2005[12]	Epilepsia Parcial Intratável Epilepsia Parcial Intratável e cefaléia pré-ictal	100 11 (100 pacientes com epilepsia parcial intratável)	transversal transversal	Epilepsia Parcial (ELT x EET) Epilepsia Parcial Intratável	geral migrânea Geral (cefaléia pré-ictal) Migrânea (pré-ictal)	geral - 59% interictal - 31% pré-ictal - 11% pós-ictal - 44% pré e pós - 8% MSA peri-ictal - 25% MCA interictal 2% Pré-ictal 100% migrânea pré-ictal 36,4%	Cefaleia pré-ictal e prodrômica podem correlacionar-se com descargas epilépticas e podem ter valor localizatório. Pós cirurgia da epilepsia a cefaléia desapareceu nos 7 pacientes que controlaram crises e em 2 que tiveram controle parcial.
Syvertsen et al, 2007[23]	Portadores de epilepsia	109	transversal	variado	geral migrânea	interictal 52% migrânea 20%	Houve associação entre lateralização da cefaleia e EEG interictal nas epilepsias parciais.
Autores,	Grupo	Número de	Desenho	Tipo de Crise	Tipo de	Frequência	Outras Conclusões

ano	estudado	Indivíduos			cefaleia	cefaleia	
Cai et al, 2008[207]	Epilepsia na infância (5-18 anos)	101	transversal	45% TCG 55% CP	geral migrânea	geral - 41% interictal - 24% pré-ictal - 12% pós-ictal - 36% pré e pós - % migrânea preictal - 7% pós-ictal 24% interictal 20%	Crianças com migrânea interictal não tiveram maior probabilidade de apresentar migrânea peri-ictal comparadas a crianças não enxaquecosas. Não houve relação entre história familiar dos pais de cefaleia/migrânea e a ocorrência destas nos pacientes.

Tabela1: CP crise parcial, CPC crise parcial complexa, CTT crise tônico-clônica generalizada, EET epilepsia extra-temporal, ELO epilepsia do lobo occipital, ELP epilepsia do lobo parietal, ELT epilepsia do lobo temporal, MCA migrânea com aura, MAS migrânea com aura; * outras = crises parciais simples, de ausência e mioclônicas, ** bloqueador do canal de cálcio, ciproptadina e propranolol.

Bibliografia

1. Ito, M. and S.C. Schachter, *Frequency and characteristics of interictal headaches in patients with epilepsy*. Journal of Epilepsy, 1996. **9**(2): p. 83-86.
2. Patrick, K., et al., *Headache in patients with epilepsy: A prospective incidence study*. Epilepsia, 2008. **49**(6): p. 1099-1102.
3. Karaali-Savrun, F., et al., *Seizure-related headache in patients with epilepsy*. Seizure, 2002. **11**(1): p. 67-69.
4. Tellez-Zenteno, J.F., et al., *Psychiatric Comorbidity in Epilepsy: A Population-Based Analysis*. Epilepsia (Series 4), 2007. **48**(12): p. 2336-2344.
5. Lacey, C.J., et al., *Psychiatric comorbidity and impact on health service utilization in a community sample of patients with epilepsy*. Epilepsia (Series 4), 2009. **50**(8): p. 1991-1994.
6. Kanner, A.M., *Depression and Epilepsy: A Review of Multiple Facets of Their Close Relation*. Neurologic Clinics, 2009. **27**(4): p. 865-880.
7. Babu, C.S., et al., *Co-morbidities in people living with epilepsy: Hospital based case-control study from a resource-poor setting*. Epilepsy Research, 2009. **86**(2-3): p. 146-152.
8. Tiamkao, S., et al., *Seizure attacks while driving: quality of life in persons with epilepsy*. The Canadian journal of neurological sciences., 2009. **36**(4): p. 475-9.
9. Hampton, T., *Experts Describe "Spectrum" of Epilepsy*. JAMA. **303**(4): p. 313-314.
10. Queiroz, L.P., et al., *A nationwide population-based study of migraine in Brazil*. Cephalalgia, 2009. **29**(6): p. 642-649.
11. Yankovsky AE, A. F, and B. A, *Characteristics of Headache Associated with Intractable Partial Epilepsy*. Epilepsia 2005. **46**(8): p. 1241–1245.
12. Yankovsky, A.E., et al., *Preictal headache in partial epilepsy*. Neurology, 2005. **65**(12): p. 1979-1981.
13. Stefanie, F., et al., *Headache Associated with Epileptic Seizures: Epidemiology and Clinical Characteristics*. Headache: The Journal of Head and Face Pain, 2002. **42**(7): p. 649-655.
14. Randolph, W.E. and G. Jack, *Postictal Headache and Migraine*. Headache: The Journal of Head and Face Pain, 2006. **46**(5): p. 810-812.
15. Kandel, E., J. Schwartz, and T. Jessel, *Principles of Neural Science*. 4 ed. 2000.
16. Bradley, W.G., et al., *The epilepsies*, William H Trescher, MD and Ronald Lesser, MD, in *Neurology in Clinical Practice*, Butterworth-Heinemann, Editor. 2008.
17. Ropper, A. and M. Samuels, *Adams and Victor's Principles of Neurology*. 9 ed. 2009.
18. ILAE, *Proposal for Revised Classification of Epilepsies and Epileptic Syndromes*. Epilepsia, 1989. **30**(4): p. 389-399.
19. Walter F., S., S. Aaron, and R. Birthe Krogh, *Migraine prevalence : a review of population-based studies*. Neurology, 1994. **44**(6 suppl4): p. S17-S23.

20. Lance, J.W. and J. Olesen, *Preface to the first edition (1988)*, in *Cephalalgia*. 2004, Blackwell Publishing Limited. p. 8-8.
21. IHS, *Classification and WHO ICD-10NA Codes*, in *Cephalalgia*. IHS, Editor. 2004, Blackwell Publishing Limited. p. 16-22.
22. Gowers, W.R., *Epilepsy and other chronic convulsive disorders: their causes, symptoms and treatment*. 1881.
23. Syvertsen, M., et al., *Headaches add to the burden of epilepsy*. The Journal of Headache and Pain, 2004. **8**(4): p. 224-230.
24. Förderreuther, S., et al., *Headache Associated with Epileptic Seizures: Epidemiology and Clinical Characteristics*. Headache: The Journal of Head & Face Pain, 2002. **42**(7): p. 649-655.
25. Schon, F. and J.N. Blau, *Post-epileptic headache and migraine*. Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry, 1987. **50**(9): p. 1148-1152.
26. Schachter, S.C., et al., *Self-reported characteristics of postictal headaches*. Journal of Epilepsy, 1995. **8**(1): p. 41-43.
27. D'Alessandro, Sacquegna, and Pazzaglia, *Headache after partial complex seizures in Migraine and epilepsy*. 1987, Butterworth: Boston, MA.
28. Evans, R.W. and J. Gladstein, *Postictal Headache and Migraine*. Headache: The Journal of Head & Face Pain, 2006. **46**(5): p. 810-812.
29. Velioglu, S. and M. Özmenoğlu, *Migraine-related seizures in an epileptic population*. Cephalalgia, 1999. **19**(9): p. 797-801.
30. Hagen, K., et al., *Prevalence of migraine and non-migrainous headache--head-HUNT, a large population-based study*. Cephalalgia, 2000. **20**(10): p. 900.
31. Bernasconi, A., et al., *Lateralizing value of peri-ictal headache: A study of 100 patients with partial epilepsy*. Neurology, 2001. **56**(1): p. 130-132.
32. Loddenkemper, T. and P. Kotagal, *Lateralizing signs during seizures in focal epilepsy*. Epilepsy & Behavior, 2005. **7**(1): p. 1-17.
33. Pace, B.P., *JAMA 100 years ago: migraine and epilepsy*. JAMA, 1998. **279**(14): p. 1126-.
34. Bruyn, G., *Migraine and Epilepsy*. Functional Neurology, 1986. **1**: p. 315-331.
35. ILAE, *Proposal for Revised Classification of Epilepsies and Epileptic Syndromes*. Epilepsia, 1989. **30**(4): p. 389-399.
36. Deprez, L., et al., *Familial occipitotemporal lobe epilepsy and migraine with visual aura: Linkage to chromosome 9q*. Neurology, 2007. **68**(23): p. 1995-2002.
37. Hart, Y. and F. Andermann, *Migraine aura, seizures, and temporal lobe epilepsy*. Advanced Neurology, 1999. **81**: p. 145-152.
38. Hauser, W.A., F.A. John, and T.K. Leonard, *Prevalence of Epilepsy in Rochester, Minnesota: 1940-1980*. Epilepsia, 1991. **32**(4): p. 429-445.
39. Vanmolkot, K.R.J., et al., *The novel p.L1649Q mutation in the SCN1A epilepsy gene is associated with familial hemiplegic migraine: genetic and functional studies*. Human Mutation, 2007. **28**(5): p. 522.
40. Haan, J., et al., *A review of the genetic relation between migraine and epilepsy*. Cephalalgia, 2008. **28**(2): p. 105-113.

41. Gargus, J.J. and A. Tournay, *Novel Mutation Confirms Seizure Locus SCN1A is also Familial Hemiplegic Migraine Locus FHM3*. *Pediatric Neurology*, 2007. **37**(6): p. 407-410.
42. Ayata, C., et al., *Suppression of cortical spreading depression in migraine prophylaxis*. *Annals of Neurology*, 2006. **59**(4): p. 652-661.
43. Gorji, A. and E.-J. Speckmann, *Spreading depression enhances the spontaneous epileptiform activity in human neocortical tissues*. *European Journal of Neuroscience*, 2004. **19**(12): p. 3371-3374.
44. Wernsmann, B., et al., *Effect of cortical spreading depression on synaptic transmission of rat hippocampal tissues*. *European Journal of Neuroscience*, 2006. **23**(5): p. 1103-1110.
45. Hamberger, A. and N.M. van-Gelder, *Metabolic manipulation of neural tissue to counter the hypersynchronous excitation of migraine and epilepsy*. *Neurochemical Research*, 1993. **18**(4): p. 503-509.
46. Spina, E. and G. Perugi, *Antiepileptic drugs: indications other than epilepsy*. *Epileptic Disorders*, 2004. **6**(2): p. 57-76.
47. Hedlund, P., *The 5-HT7 receptor and disorders of the nervous system: an overview*. *Psychopharmacology*, 2009. **206**(3): p. 345-354.
48. Gyorgy, B., et al., *Serotonin and epilepsy*. *Journal of Neurochemistry*, 2007. **100**(4): p. 857-873.
49. Shih-Cheng, C., *Epilepsy and migraine: The dopamine hypotheses*. *Medical hypotheses*, 2006. **66**(3): p. 466-472.
50. Steinlein, O.K. and D. Bertrand, *Nicotinic receptor channelopathies and epilepsy*. *Pflügers Archiv European Journal of Physiology*, 2009.
51. Bigal, M.E., et al., *Epilepsy and migraine*. *Epilepsy & Behavior*, 2003. **4**(Supplement 2): p. 13-24.
52. Perneger, T.V., *What's wrong with Bonferroni adjustments*. *BMJ*, 1998. **316**(7139): p. 1236-1238.
53. Ito, M., et al., *Characteristics of postictal headache in patients with partial epilepsy*. *Cephalalgia*, 2004. **24**(1): p. 23-28.
54. Matias-Guiu, J., et al., *A Case-Control Study to Evaluate the Association of Epilepsy and Migraine*. *Neuroepidemiology*, 1992. **11**(4-6): p. 313-314.
55. Borges, M.A. and A.F. Pissolatti, *Migração de 81 epiléticos entre as modalidades de trabalho, desemprego e aposentadoria : três anos de seguimento ambulatorial*. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*, 2000. **58**: p. 107-111.
56. Ottman, R. and R.B. Lipton, *Comorbidity of migraine and epilepsy*. *Neurology*, 1994. **44**(11): p. 2105-.
57. Leniger, T., et al., *Clinical Characteristics of Patients with Comorbidity of Migraine and Epilepsy*. *Headache: The Journal of Head & Face Pain*, 2003. **43**(6): p. 672-677.
58. Cecilie Johannessen, L., *Antiepileptic Drugs in Non-Epilepsy Disorders: Relations between Mechanisms of Action and Clinical Efficacy*. *CNS Drugs*, 2008. **22**: p. 27-47.

59. Kaate, R.J.V., et al., *Novel mutations in the Na⁺, K⁺-ATPase pump gene ATP1A2 associated with familial hemiplegic migraine and benign familial infantile convulsions*. *Annals of Neurology*, 2003. **54**(3): p. 360-366.
60. Ottman, R. and R.B. Lipton, *Is the comorbidity of epilepsy and migraine due to a shared genetic susceptibility?* *Neurology*, 1996. **47**(4): p. 918-924.
61. Stovner, L., et al., *The global burden of headache: a documentation of headache prevalence and disability worldwide*. *Cephalalgia*, 2007. **27**(3): p. 193-210.
62. Lipton, R.B. and M.E. Bigal, *Migraine: epidemiology, impact, and risk factors for progression*. *Headache*, 2005. **45 Suppl 1**: p. S3-S13.
63. Sander, J.W. and S.D. Shorvon, *Epidemiology of the epilepsies*. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1996. **61**(5): p. 433-43.
64. de Boer, H.M., M. Mula, and J.W. Sander, *The global burden and stigma of epilepsy*. *Epilepsy Behav*, 2008. **12**(4): p. 540-6.
65. Pace, B.P. and M. Sullivan-Fowler, *JAMA 100 years ago: A slander on the medical profession*. *JAMA*, 1996. **276**(15): p. 1222b.
66. Haut, S.R., M.E. Bigal, and R.B. Lipton, *Chronic disorders with episodic manifestations: focus on epilepsy and migraine*. *Lancet Neurol*, 2006. **5**(2): p. 148-57.
67. Bigal, M.E., et al., *Epilepsy and migraine*. *Epilepsy Behav*, 2003. **4 Suppl 2**: p. S13-24.
68. Andermann, F. and E. Andermann, *Migraine and epilepsy, with special reference to the benign epilepsies of childhood*. *Epilepsy Res Suppl*, 1992. **6**: p. 207-14.
69. Ottman, R. and R.B. Lipton, *Comorbidity of migraine and epilepsy*. *Neurology*, 1994. **44**(11): p. 2105-10.
70. Ottman, R. and R.B. Lipton, *Is the comorbidity of epilepsy and migraine due to a shared genetic susceptibility?* *Neurology*, 1996. **47**(4): p. 918-24.
71. Leniger, T., et al., *Seizure-associated headache in epilepsy*. *Epilepsia*, 2001. **42**(9): p. 1176-9.
72. Leniger, T., et al., *Clinical characteristics of patients with comorbidity of migraine and epilepsy*. *Headache*, 2003. **43**(6): p. 672-7.
73. Yankovsky, A.E., F. Andermann, and A. Bernasconi, *Characteristics of headache associated with intractable partial epilepsy*. *Epilepsia*, 2005. **46**(8): p. 1241-5.
74. Tellez-Zenteno, J.F., S. Matijevic, and S. Wiebe, *Somatic comorbidity of epilepsy in the general population in Canada*. *Epilepsia*, 2005. **46**(12): p. 1955-62.
75. Stevenson, S.B., *Epilepsy and migraine headache: is there a connection?* *J Pediatr Health Care*, 2006. **20**(3): p. 167-71.
76. Scher, A.I., M.E. Bigal, and R.B. Lipton, *Comorbidity of migraine*. *Curr Opin Neurol*, 2005. **18**(3): p. 305-10.
77. Kwan, P., et al., *Headache in patients with epilepsy: a prospective incidence study*. *Epilepsia*, 2008. **49**(6): p. 1099-102.
78. Brodtkorb, E., I.J. Bakken, and O. Sjaastad, *Comorbidity of migraine and epilepsy in a Norwegian community*. *Eur J Neurol*, 2008. **15**(12): p. 1421-3.
79. Toldo, I., et al., *Comorbidity between headache and epilepsy in a pediatric headache center*. *J Headache Pain*.

80. Hermann, B., M. Seidenberg, and J. Jones, *The neurobehavioural comorbidities of epilepsy: can a natural history be developed?* Lancet Neurol, 2008. **7**(2): p. 151-60.
81. Di Clemente, L., et al., *Interictal habituation deficit of the nociceptive blink reflex: an endophenotypic marker for presymptomatic migraine?* Brain, 2007. **130**(Pt 3): p. 765-70.
82. *The International Classification of Headache Disorders: 2nd edition.* Cephalalgia, 2004. **24 Suppl 1**: p. 9-160.
83. Bernasconi, A., et al., *Lateralizing value of peri-ictal headache: A study of 100 patients with partial epilepsy.* Neurology, 2001. **56**(1): p. 130-2.
84. Karaali-Savrun, F., et al., *Seizure-related headache in patients with epilepsy.* Seizure, 2002. **11**(1): p. 67-9.
85. Cai, S., L.D. Hamiwka, and E.C. Wirrell, *Peri-ictal headache in children: prevalence and character.* Pediatr Neurol, 2008. **39**(2): p. 91-6.
86. Loddenkemper, T. and P. Kotagal, *Lateralizing signs during seizures in focal epilepsy.* Epilepsy Behav, 2005. **7**(1): p. 1-17.
87. Yankovsky, A.E., et al., *Preictal headache in partial epilepsy.* Neurology, 2005. **65**(12): p. 1979-81.
88. Laplante, P., J.M. Saint-Hilaire, and G. Bouvier, *Headache as an epileptic manifestation.* Neurology, 1983. **33**(11): p. 1493-5.
89. Moskowitz, M.A., *Pathophysiology of headache--past and present.* Headache, 2007. **47 Suppl 1**: p. S58-63.
90. Moskowitz, M.A., *Genes, proteases, cortical spreading depression and migraine: impact on pathophysiology and treatment.* Funct Neurol, 2007. **22**(3): p. 133-6.
91. Marks, D.A. and B.L. Ehrenberg, *Migraine-related seizures in adults with epilepsy, with EEG correlation.* Neurology, 1993. **43**(12): p. 2476-83.
92. Piccioli, M., et al., *Ictal headache and visual sensitivity.* Cephalalgia, 2009. **29**(2): p. 194-203.
93. Wieser, H.G. and H. Isler, *[Headache as an epileptic symptom].* Schweiz Rundsch Med Prax, 1983. **72**(24): p. 844-8.
94. Guerrini, R., et al., *Idiopathic photosensitive occipital lobe epilepsy.* Epilepsia, 1995. **36**(9): p. 883-91.
95. Guerrini, R. and P. Genton, *Epileptic syndromes and visually induced seizures.* Epilepsia, 2004. **45 Suppl 1**: p. 14-8.
96. Binnie, C.D. and J. Overweg, *Aura and post-ictal headache in epileptic patients treated with flunarizine.* Funct Neurol, 1986. **1**(4): p. 543-6.
97. Schon, F. and J.N. Blau, *Post-epileptic headache and migraine.* J Neurol Neurosurg Psychiatry, 1987. **50**(9): p. 1148-52.
98. Ito, M., et al., *A comparison of post-ictal headache between patients with occipital lobe epilepsy and temporal lobe epilepsy.* Seizure, 1999. **8**(6): p. 343-6.
99. Ito, M., et al., *Clinical factors associated with post-ictal headache in patients with epilepsy.* Acta Neurol Scand, 2000. **102**(2): p. 129-31.
100. Ito, M., et al., *Multi-center study on post-ictal headache in patients with localization-related epilepsy.* Psychiatry Clin Neurosci, 2003. **57**(4): p. 385-9.

101. Jacob, J., P.J. Goadsby, and J.S. Duncan, *Use of sumatriptan in post-ictal migraine headache*. *Neurology*, 1996. **47**(4): p. 1104.
102. Ogunyemi, A. and D. Adams, *Migraine-like symptoms triggered by occipital lobe seizures: response to sumatriptan*. *Can J Neurol Sci*, 1998. **25**(2): p. 151-3.
103. Evans, R.W. and J. Gladstein, *Postictal headache and migraine*. *Headache*, 2006. **46**(5): p. 810-2.
104. Walker, M.C., et al., *Case of simple partial status epilepticus in occipital lobe epilepsy misdiagnosed as migraine: clinical, electrophysiological, and magnetic resonance imaging characteristics*. *Epilepsia*, 1995. **36**(12): p. 1233-6.
105. Andermann, F. and B. Zifkin, *The benign occipital epilepsies of childhood: an overview of the idiopathic syndromes and of the relationship to migraine*. *Epilepsia*, 1998. **39 Suppl 4**: p. S9-23.
106. Caraballo, R.H., R.O. Cersosimo, and N. Fejerman, *Childhood occipital epilepsy of Gastaut: a study of 33 patients*. *Epilepsia*, 2008. **49**(2): p. 288-97.
107. Taylor, I., et al., *Benign occipital epilepsies of childhood: clinical features and genetics*. *Brain*, 2008. **131**(Pt 9): p. 2287-94.
108. Panayiotopoulos, C.P., et al., *Benign childhood focal epilepsies: assessment of established and newly recognized syndromes*. *Brain*, 2008. **131**(Pt 9): p. 2264-86.
109. Caraballo, R., et al., *Idiopathic childhood occipital epilepsy of Gastaut: a review and differentiation from migraine and other epilepsies*. *J Child Neurol*, 2009. **24**(12): p. 1536-42.
110. Andermann, F., *Migraine and the benign partial epilepsies of childhood: evidence for an association*. *Epileptic Disord*, 2000. **2 Suppl 1**: p. S37-9.
111. Wirrell, E.C. and L.D. Hamiwka, *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): p. 1674-81.
112. Clarke, T., et al., *Evidence of shared genetic risk factors for migraine and rolandic epilepsy*. *Epilepsia*, 2009. **50**(11): p. 2428-33.
113. Deprez, L., et al., *Familial occipitotemporal lobe epilepsy and migraine with visual aura: linkage to chromosome 9q*. *Neurology*, 2007. **68**(23): p. 1995-2002.
114. Deprez, L., et al., *Epilepsy as part of the phenotype associated with ATP1A2 mutations*. *Epilepsia*, 2008. **49**(3): p. 500-8.
115. Barrett, C.F., et al., *Familial hemiplegic migraine*. *Adv Genet*, 2008. **63**: p. 57-83.
116. Sparaco, M., et al., *Mitochondrial dysfunction and migraine: evidence and hypotheses*. *Cephalalgia*, 2006. **26**(4): p. 361-72.
117. Bruyn, G.W., *Intracranial arteriovenous malformation and migraine*. *Cephalalgia*, 1984. **4**(3): p. 191-207.
118. Laakso, A., et al., *Natural history of arteriovenous malformations: presentation, risk of hemorrhage and mortality*. *Acta Neurochir Suppl*. **107**: p. 65-9.
119. Klapper, J., *Headache in Sturge-Weber syndrome*. *Headache*, 1994. **34**(9): p. 521-2.
120. Breslau, N., et al., *A second look at comorbidity in victims of trauma: the posttraumatic stress disorder-major depression connection*. *Biol Psychiatry*, 2000. **48**(9): p. 902-9.

121. Lipton, R.B., et al., *Prevalence and burden of migraine in the United States: data from the American Migraine Study II*. Headache, 2001. **41**(7): p. 646-57.
122. Luders, H., et al., *Semiological seizure classification*. Epilepsia, 1998. **39**(9): p. 1006-13.
123. Engel, J., Jr., *A proposed diagnostic scheme for people with epileptic seizures and with epilepsy: report of the ILAE Task Force on Classification and Terminology*. Epilepsia, 2001. **42**(6): p. 796-803.
124. Crompton, D.E. and S.F. Berkovic, *The borderland of epilepsy: clinical and molecular features of phenomena that mimic epileptic seizures*. Lancet Neurol, 2009. **8**(4): p. 370-81.
125. Wild, E., *Deja vu in neurology*. J Neurol, 2005. **252**(1): p. 1-7.
126. Gaitatzis, A. and J.W. Sander, *The mortality of epilepsy revisited*. Epileptic Disord, 2004. **6**(1): p. 3-13.
127. Goadsby, P.J. and K.L. Hoskin, *Inhibition of trigeminal neurons by intravenous administration of the serotonin (5HT)1B/D receptor agonist zolmitriptan (311C90): are brain stem sites therapeutic target in migraine?* Pain, 1996. **67**(2-3): p. 355-9.
128. Moskowitz, M.A., *Neurogenic versus vascular mechanisms of sumatriptan and ergot alkaloids in migraine*. Trends Pharmacol Sci, 1992. **13**(8): p. 307-11.
129. Hargreaves, R., *New migraine and pain research*. Headache, 2007. **47 Suppl 1**: p. S26-43.
130. Ferrari, M.D. and J. Haan, *The genetics of migraine: implication for treatment approaches*. J Neural Transm Suppl, 2002(63): p. 111-27.
131. Bahra, A., et al., *Brainstem activation specific to migraine headache*. Lancet, 2001. **357**(9261): p. 1016-7.
132. Goadsby, P.J., *Neurovascular headache and a midbrain vascular malformation: evidence for a role of the brainstem in chronic migraine*. Cephalalgia, 2002. **22**(2): p. 107-11.
133. Lauritzen, M., *Pathophysiology of the migraine aura. The spreading depression theory*. Brain, 1994. **117 (Pt 1)**: p. 199-210.
134. Bolay, H., et al., *Intrinsic brain activity triggers trigeminal meningeal afferents in a migraine model*. Nat Med, 2002. **8**(2): p. 136-42.
135. Ayata, C., et al., *Suppression of cortical spreading depression in migraine prophylaxis*. Ann Neurol, 2006. **59**(4): p. 652-61.
136. Aurora, S.K., *Is chronic migraine one end of a spectrum of migraine or a separate entity?* Cephalalgia, 2009. **29**(6): p. 597-605.
137. Ducros, A., E. Tournier-Lasserre, and M.G. Bousser, *The genetics of migraine*. Lancet Neurol, 2002. **1**(5): p. 285-93.
138. de Vries, B., et al., *Molecular genetics of migraine*. Hum Genet, 2009. **126**(1): p. 115-32.
139. Jurkat-Rott, K., et al., *Variability of familial hemiplegic migraine with novel A1A2 Na⁺/K⁺-ATPase variants*. Neurology, 2004. **62**(10): p. 1857-61.
140. Kors, E., J. Haan, and M. Ferrari, *Migraine genetics*. Curr Pain Headache Rep, 2003. **7**(3): p. 212-7.

141. Stam, A.H., et al., *Genetics of migraine: an update with special attention to genetic comorbidity*. *Curr Opin Neurol*, 2008. **21**(3): p. 288-93.
142. Kahlig, K.M., et al., *Divergent sodium channel defects in familial hemiplegic migraine*. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2008. **105**(28): p. 9799-804.
143. Ophoff, R.A., et al., *Familial hemiplegic migraine and episodic ataxia type-2 are caused by mutations in the Ca²⁺ channel gene CACNL1A4*. *Cell*, 1996. **87**(3): p. 543-52.
144. Chan, Y.C., et al., *Electroencephalographic changes and seizures in familial hemiplegic migraine patients with the CACNA1A gene S218L mutation*. *J Clin Neurosci*, 2008. **15**(8): p. 891-4.
145. Tottene, A., et al., *Enhanced excitatory transmission at cortical synapses as the basis for facilitated spreading depression in Ca(v)2.1 knockin migraine mice*. *Neuron*, 2009. **61**(5): p. 762-73.
146. Gargus, J.J., *Genetic calcium signaling abnormalities in the central nervous system: seizures, migraine, and autism*. *Ann N Y Acad Sci*, 2009. **1151**: p. 133-56.
147. Jen, J.C., et al., *Primary episodic ataxias: diagnosis, pathogenesis and treatment*. *Brain*, 2007. **130**(Pt 10): p. 2484-93.
148. Ducros, A., et al., *Recurrence of the T666M calcium channel CACNA1A gene mutation in familial hemiplegic migraine with progressive cerebellar ataxia*. *Am J Hum Genet*, 1999. **64**(1): p. 89-98.
149. De Fusco, M., et al., *Haploinsufficiency of ATP1A2 encoding the Na⁺/K⁺ pump alpha2 subunit associated with familial hemiplegic migraine type 2*. *Nat Genet*, 2003. **33**(2): p. 192-6.
150. Vanmolkot, K.R., et al., *Novel mutations in the Na⁺, K⁺-ATPase pump gene ATP1A2 associated with familial hemiplegic migraine and benign familial infantile convulsions*. *Ann Neurol*, 2003. **54**(3): p. 360-6.
151. Aperia, A., *New roles for an old enzyme: Na,K-ATPase emerges as an interesting drug target*. *J Intern Med*, 2007. **261**(1): p. 44-52.
152. Riant, F., et al., *ATP1A2 mutations in 11 families with familial hemiplegic migraine*. *Hum Mutat*, 2005. **26**(3): p. 281.
153. Castro, M.J., et al., *Recurrent ATP1A2 mutations in Portuguese families with familial hemiplegic migraine*. *J Hum Genet*, 2007. **52**(12): p. 990-8.
154. Dichgans, M., et al., *Mutation in the neuronal voltage-gated sodium channel SCN1A in familial hemiplegic migraine*. *Lancet*, 2005. **366**(9483): p. 371-7.
155. Mullen, S.A. and I.E. Scheffer, *Translational research in epilepsy genetics: sodium channels in man to interneuronopathy in mouse*. *Arch Neurol*, 2009. **66**(1): p. 21-6.
156. Gambardella, A. and C. Marini, *Clinical spectrum of SCN1A mutations*. *Epilepsia*, 2009. **50 Suppl 5**: p. 20-3.
157. Jansen, F.E., et al., *Severe myoclonic epilepsy of infancy (Dravet syndrome): recognition and diagnosis in adults*. *Neurology*, 2006. **67**(12): p. 2224-6.
158. Fujiwara, T., *Clinical spectrum of mutations in SCN1A gene: severe myoclonic epilepsy in infancy and related epilepsies*. *Epilepsy Res*, 2006. **70 Suppl 1**: p. S223-30.

159. Harkin, L.A., et al., *The spectrum of SCN1A-related infantile epileptic encephalopathies*. Brain, 2007. **130**(Pt 3): p. 843-52.
160. Claes, L.R., et al., *The SCN1A variant database: a novel research and diagnostic tool*. Hum Mutat, 2009. **30**(10): p. E904-20.
161. Martin, M.S., et al., *Altered function of the SCN1A voltage-gated sodium channel leads to GABAergic interneuron abnormalities*. J Biol Chem.
162. Jen, J.C., et al., *Mutation in the glutamate transporter EAAT1 causes episodic ataxia, hemiplegia, and seizures*. Neurology, 2005. **65**(4): p. 529-34.
163. Tzoulis, C., et al., *The spectrum of clinical disease caused by the A467T and W748S POLG mutations: a study of 26 cases*. Brain, 2006. **129**(Pt 7): p. 1685-92.
164. Lonnqvist, T., et al., *Recessive twinkle mutations cause severe epileptic encephalopathy*. Brain, 2009. **132**(Pt 6): p. 1553-62.
165. Silberstein, S.D., *Practice parameter: evidence-based guidelines for migraine headache (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology*. Neurology, 2000. **55**(6): p. 754-62.
166. Silberstein, S.D., *Clinical practice guidelines*. Cephalalgia, 2005. **25**(10): p. 765-6.
167. Silberstein, S.D., *Topiramate in migraine prevention: evidence-based medicine from clinical trials*. Neurol Sci, 2004. **25 Suppl 3**: p. S244-5.
168. Rapoport, A.M. and M.E. Bigal, *Migraine preventive therapy: current and emerging treatment options*. Neurol Sci, 2005. **26 Suppl 2**: p. s111-20.
169. Gallucci Neto, J. and R.L. Marchetti, *Aspectos epidemiológicos e relevância dos transtornos mentais associados à epilepsia*. Revista Brasileira de Psiquiatria, 2005. **27**: p. 323-328.
170. Borges, M.A., et al., *Urban prevalence of epilepsy: populational study in São José do Rio Preto, a medium-sized city in Brazil*. Arquivos de Neuro-Psiquiatria, 2004. **62**: p. 199-204.
171. Andermann, E. and F. Andermann, *Migraine-epilepsy relationships: epidemiological and genetic aspects.*, in *Migraine and epilepsy*, Butterworth-Heinemann, Editor. 1987, Andermann, FA.
- Lugaresi, E.: Boston. p. 281-91.
172. Parisi, P., et al., *Hypothesis on neurophysiopathological mechanisms linking epilepsy and headache*. Medical hypotheses, 2008. **70**(6): p. 1150-1154.
173. Waters, W.E., *Community studies of the prevalence of headache*. Headache: The Journal of Head and Face Pain, 1970. **9**(4): p. 178-186.
174. Rossi, P., et al., *Epidemiological study of migraine in epileptic patients*, in *Research in epilepsy therapy*, Butterworths, Editor. 1987. p. 313-322.
175. Ito, M., et al., *Clinical factors associated with postictal headache in patients with epilepsy*. Acta Neurologica Scandinavica, 2000. **102**: p. 129-131.
176. Siegel, A.M., et al., *Localized Pain associated with seizures originating in the parietal lobe*. Epilepsia, 1999. **40**(7): p. 845-855.
177. Laplante, P., J.M. Saint-Hilaire, and G. Bouvier, *Headache as an epileptic manifestation*. Neurology, 1983. **33**(11): p. 1493-.

178. Isler, H., H.G. Wieser, and M. Egli, *Hemicrania epileptica: synchronous ipsilateral ictal headache with migraine features.*, in *Migraine and Epilepsy*, F. Andermann and E. Lugaresi, Editors. 1987, Butterworth-Heinemann: Boston. p. 249-263.
179. Marks, D.A. and B.L. Ehrenberg, *Migraine-related seizures in adults with epilepsy, with EEG correlation.* Neurology, 1993. **43**(12): p. 2476-.
180. Arboix, A., et al., *Headache in acute cerebrovascular disease: a prospective clinical study in 240 patients.* Cephalalgia, 1994. **14**(1): p. 37-40.
181. Ferro, J.M., et al., *A Multivariate Study of Headache Associated With Ischemic Stroke.* Headache: The Journal of Head and Face Pain, 1995. **35**(6): p. 315-319.
182. Forsyth, P.A. and J.B. Posner, *Headaches in patients with brain tumors: A study of 111 patients.* Neurology, 1993. **43**(9): p. 1678-.
183. Lyngberg, A.C., et al., *Incidence of Primary Headache: A Danish Epidemiologic Follow-up Study.* Am. J. Epidemiol., 2005. **161**(11): p. 1066-1073.
184. Lyngberg, A.C., et al., *Prognosis of migraine and tension-type headache: A population-based follow-up study.* Neurology, 2005. **65**(4): p. 580-585.
185. Asadi-Pooya, A.A. and K. Hojabri, *Risk factors for childhood epilepsy: a case-control study.* Epilepsy & Behavior, 2005. **6**(2): p. 203-206.
186. Chin, R.F.M., B.G.R. Neville, and R.C. Scott, *A systematic review of the epidemiology of status epilepticus.* European Journal of Neurology, 2004. **11**: p. 800-810.
187. Hesdorffer, D.C., et al., *Major depression is a risk factor for seizures in older adults.* Annals of Neurology, 2000. **47**(2): p. 246-249.
188. Prince, P.B., et al., *The Effect of Weather on Headache.* The Journal of Head and Face Pain, 2004. **44**(6): p. 596-602.
189. MacGregor, E.A., et al., *Predicting menstrual migraine with a home-use fertility monitor.* Neurology, 2005. **64**(3): p. 561-563.
190. Chabriat, H., et al., *Precipitating Factors of Headache. A Prospective Study in a National Control-Matched Survey in Migraineurs and Nonmigraineurs.* Headache: The Journal of Head and Face Pain, 1999. **39**(5): p. 335-338.
191. Kelman, L. and J.C. Rains, *Headache and sleep : Examination of sleep patterns and complaints in a large clinical sample of migraineurs.* Headache, 2005. **45**(7): p. 904-910.
192. Tan, J.-H., et al., *Frequency of provocative factors in epileptic patients admitted for seizures: A prospective study in Singapore.* Seizure, 2005. **14**(7): p. 464-469.
193. Radhakrishnan, K., et al., *Pattern-sensitive Epilepsy: Electroclinical Characteristics, Natural History, and Delineation of the Epileptic Syndrome.* Epilepsia, 2005. **46**(1): p. 48-58.
194. Malow, B.A., *Sleep Deprivation and Epilepsy.* Epilepsy Currents, 2004. **4**(5): p. 193-195.
195. Rogawski, M.A., *Common Pathophysiologic Mechanisms in Migraine and Epilepsy.* Arch Neurol, 2008. **65**(6): p. 709-714.
196. van Gelder, N., *Calcium mobility and glutamic acid release associated with EEG abnormalities, migraine, and epilepsy,* in *Migraine and epilepsy*, Butterworths, Editor. 1987: Boston. p. 367-378.

197. Baumgartner, C., et al., *Preictal SPECT in Temporal Lobe Epilepsy: Regional Cerebral Blood Flow Is Increased Prior to Electroencephalography-Seizure Onset*. J Nucl Med, 1998. **39**(6): p. 978-982.
198. Weinand, M.E., et al., *Long-term Surface Cortical Cerebral Blood Flow Monitoring in Temporal Lobe Epilepsy*. Neurosurgery, 1994. **35**(4): p. 657-664.
199. Edvinsson, L. and P.J. Goadsby, *Neuropeptides in the cerebral circulation: relevance to headache*. Cephalalgia, 1995. **15**(4): p. 272-276.
200. Welch, K.M., et al., *Cerebrospinal fluid gamma aminobutyric acid levels in migraine*. Br Med J, 1975. **3**(5982): p. 516-517.
201. Somjen, G.G., *Mechanisms of Spreading Depression and Hypoxic Spreading Depression-Like Depolarization*. Physiol. Rev., 2001. **81**(3): p. 1065-1096.
202. Ghofrani, M., F. Mahvelati, and H. Tonekaboni, *Headache as a Sole Manifestation in Nonconvulsive Status Epilepticus*. J Child Neurol, 2007. **22**(5): p. 660-662.
203. Menon, B., *Symptomatic Occipital Epilepsy Misdiagnosed as Migraine*. Headache: The Journal of Head and Face Pain, 2007. **47**(2): p. 287-289.
204. Herreras, O., G. Somjen, and A. Strong, *Electrical prodromals of spreading depression void Grafstein's potassium hypothesis*. J Neurophysiol, 2005. **94**(5): p. 3656-3657.
205. Marrannes, R., et al., *Evidence for a role of the N-methyl-d-aspartate (NMDA) receptor in cortical spreading depression in the rat*. Brain Research, 1988. **457**(2): p. 226-240.
206. Ogunyemi, A. and D. Adams, *Migraine-like symptoms triggered by occipital lobe seizures: response to sumatriptan*. The Canadian journal of neurological sciences, 1998. **25**(2): p. 151-153.
207. Cai, S., L.D. Hamiwka, and E.C. Wirrell, *Peri-Ictal Headache in Children: Prevalence and Character*. Pediatric Neurology, 2008. **39**(2): p. 91-96.

9.3. Poster/Publicação anais congresso: Prevalence, patterns, and risk factors for headache in Brazilian epileptic patients.

Epilepsia, 50(Suppl. 10):51, 2009 (Anexo 3).

9.4. Capítulo de Livro: Antimigranosos, em “Medicamentos na prática clínica”.

Barros E, Barros, HM e colaboradores; Editora Artes Médicas, 2010 (Anexo 4).

Antimigranosos

Renata Gomes Londero

Médica Neurologista. Aluna de Mestrado do PPG de Clínica Médica da Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Professora de Neurologia da Universidade Luterana do Brasil.

José Eduardo de Paula Lima

Professor Adjunto de Neurologia da Universidade Federal de São Carlos.

Marino Muxfeldt Bianchin

Professor Adjunto de Neurologia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

Marcelo Eduardo Bigal

Global Director for Scientific Affairs – Merck Research Laboratories – Whitehouse Station, MJ, USA

Department of Neurology, Albert Einstein College of Medicine, New York, USA.

Introdução

Migrânea ou enxaqueca refere-se a uma cefaléia primária (causada por disfunção neurológica), de natureza genética, caracterizada por episódios intermitentes de cefaléia (frequentemente unilateral, pulsátil e severa), e sintomas associados (fotofobia, fonofobia, náuseas e vômitos). O termo migrânea (*migraine* na língua inglesa) deriva do árabe, e foi traduzido para o grego como hemicrania (significando literalmente “metade do crânio”), muito embora a migrânea seja frequentemente bilateral.

As duas formas mais comuns da migrânea são a migrânea sem aura, e a migrânea com aura. Migrânea com aura acontece entre 20 a 30% dos indivíduos. Define-se aura como manifestações neurológicas focais completamente reversíveis - geralmente visuais, sensitivas, de linguagem ou motoras – precedendo ou acompanhando o episódio de dor. Além das fases de aura (presente em alguns indivíduos) e cefaléia, alguns indivíduos apresentam sintomas premonitórios e posdrômicos, como fadiga, alteração do apetite,

dificuldade de concentração, rigidez de nuca, alteração do humor, diarreia e constipação. Ao redor de 3% dos indivíduos com migrânea episódica progridem para migrânea crônica em um ano, passando a ter cefaléia em mais de 15 dias por mês,

A migrânea é bastante prevalente, recorrente e muitas vezes incapacitante. A prevalência é influenciada por fatores como sexo (3 vezes mais comuns em mulheres que em homens), idade (pico de prevalência entre os 20 e 45 anos), raça (mais comuns em brancos, intermediária em negros, e menor prevalência em asiáticos), e nível socioeconômico (inversamente relacionada ao rendimento familiar). Na infância (prevalência anual ao redor de 6%), a migrânea é discretamente mais comum em meninos que em meninas. Após a puberdade, muito embora a prevalência seja significativamente alta em homens (6% - doença neurológica mais comum em homens), a prevalência em mulheres chega a 18% (pico próximo a 25% entre 25 e 55 anos).

O diagnóstico é clínico e baseado nos critérios da Classificação Internacional de Cefaléias, apresentados na Tabela 1.

Tabela 1. Classificação Internacional das Cefaléias: Migrânea

Migrânea sem aura:

- A. Ao menos 5 crises preenchendo os critérios B-D:
- B. crises de cefaléia durando 4-72 horas (se não tratada ou tratada sem sucesso)
- C. Cefaléia 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 1 destas:
 - 1. náuseas e/ou vômitos
 - 2. fono e fotofobia
- E. não atribuível a outras doenças

Migrânea com aura:

- 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 (ex., 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. Cefaléia preenchendo os critérios B-D para Migrânea sem Aura começando durante a aura ou dentro de 60 minutos
- E. não atribuível a outras doenças

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

Fisiopatologia da Migrânea

Não é objetivo deste capítulo rever a fisiopatologia da migrânea em detalhes. Sucintamente, a migrânea deve ser entendida como uma disfunção do cérebro. Abundante evidência sugere que a migrânea é uma doença familiar, com clara base genética. Para algumas formas incomuns da migrânea, como a migrânea hemiplégica familiar, genes já foram identificados. Esses genes codificam disfunções iônicas (Ca^{++} , Na^{+}), na forma de canalopatias.

O primeiro evento neurológico da migrânea ainda é motivo de debate. Depressão cortical da atividade cerebral (depressão cortical alastrante) justifica a aura, susceptibilidade a deflagradores e, para muitos, é o primeiro evento da crise (teoria do

cérebro hiperexcitado). Por outro lado, disfunção em áreas do tronco cerebral que inibem a atividade cerebral é bem demonstrada (teoria do cérebro dismodulado). De qualquer maneira, seja como primeiro ou segundo evento neurológico, o tronco cerebral, nas áreas moduladoras endógenas da dor e no núcleo caudal do trigêmeo, se torna ativado, com duas consequências: 1) A ativação, *per se*, induz um estado pro-nociceptivo com hipersensibilidade cerebral. Ou seja, um estado de predisposição a dor se estabelece, assim como hiperresponsividade a estímulos normais (luz, sons, etc.). 2) A ativação dos núcleos do trigêmeo 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 de mediadores da inflamação. A inflamação e a vasodilatação, com consequente edema, acontecendo em um sistema já pronociceptivo, resultam na cefaléia.

Tratamento da Migrânea

Princípios Gerais

Assim como para outras doenças crônicas, o bom manejo da migrânea requer mais do que apenas medicar o paciente. Pacientes, especialmente os que sofrem de migrânea por muitos anos, podem sentir-se frustrados e não acreditar que o controle da cefaléia é possível. Medidas não farmacológicas e de suporte são, portanto, importante. Algumas delas estão listadas abaixo:

1. Educar o paciente acerca da biologia básica da migrânea. Migrânea **não é** uma doença hormonal (muito embora hormônios sejam importantes), doença psicológica (muito embora esses fatores sejam também muito importantes). Pacientes não devem sentir-se culpados por sofrerem de dor, e médicos não devem negligenciar a doença por não poderem "vê-la".
2. Educar os pacientes acerca das consequências deletérias do uso excessivo de medicação sintomática. Dor tem que ser tratada. Mas se a dor for muito frequente, prevenção é também necessária.
3. Estabelecer expectativas razoáveis para o tratamento.
4. Oferecer suporte.
5. Usar medidas não farmacológicas quando necessário.
 - Biofeedback e relaxamento
 - Terapia cognitiva – comportamental (quando comorbidades estiverem presentes)
 - Tentar identificar deflagradores. Restrição dietética **apenas** quando deflagrador é muito evidente. O tratamento da dor **não requer** privações.
 - Migranosos necessitam de "ritmos estáveis", uma vez que o cérebro é hiper-reativo. Boa higiene do sono, horários para refeições, para dormir e acordar, exercícios aeróbicos, são de boa valia.

O Tratamento Farmacológico da Migrânea

A abordagem farmacológica envolve o **tratamento abortivo (sempre) e o tratamento profilático (quando necessário)** das crises, que serão discutidos a seguir.

Tratamento Abortivo da Crise

Deve ser instituído o mais precoce possível, no início da dor e dos sintomas associados, visando prevenir a instalação da crise plena. Os pacientes **não devem** aguardar a intensificação da dor para tratá-la (uma vez que o cérebro se torna sensibilizado). Ainda, não devem usar analgésicos "leves" na expectativa de que isso seja suficiente, pois a politerapia aumenta a chance de cefaléia por abuso de medicamentos.

Assim, o tratamento estratificado (a escolha do fármaco é orientada pela intensidade habitual das crises) é superior ao tratamento escalonado (Tabelas 1-3).

A maior parte dos migranosos sabe diferenciar, logo no início, sua migrânea típica (por exemplo, pelos sintomas premonitórios, aura, etc.) de uma cefaléia leve e inespecífica (por exemplo, cefaléia do tipo tensional). Isso deve ser sempre perguntado. Se o paciente for capaz de diferenciá-las, para as crises leves, os antiinflamatórios não-esteróides e analgésicos não-opioides são os fármacos de primeira escolha (Estes são abordados nos capítulos respectivos). Porém, quando a migrânea for detectada, os triptanos são os fármacos indicados e devem ser administrados assim que surgirem os primeiros sintomas de dor. Os alcalóides do ergo devem ficar reservados para os pacientes com crises prolongadas (mais de 48 horas) ou com recorrências freqüentes.

Se os pacientes não souberem diferenciar, devem tratar todas as crises como migrânea. Se a freqüência for elevada (> 5 ou 6 dias por mês), justifica-se a prevenção.

Os episódios de migrânea em geral podem ser controlados com agentes administrados por via oral. Já as crises graves podem necessitar terapia parenteral. Os triptanos devem ser utilizados somente após 24 horas da administração de alcalóides do ergot, e estes, no mínimo 6 horas depois do uso dos triptanos, porque os efeitos vasoconstritores desses dois fármacos podem ser aditivos. Além do efeito antiemético, os antagonistas da dopamina proporcionam alívio significativo da migrânea moderada-grave, sendo administrados juntamente com os alcalóides do ergot (ver capítulo Antieméticos).

Tabela 1. Tratamento da cefaléia inespecífica.		
Fármaco*	Posologia (VO)	Dose máxima
Ácido acetilsalicílico Ou	1000 mg; repetir SN a cada 4 horas	3 g/dia
Paracetamol Ou	1000 mg; repetir SN a cada 4 horas	3 g/dia
Naproxeno Ou	750-1250 mg; repetir SN a cada 4 horas	1650 mg/dia
Ibuprofeno Ou	800-1200 mg; repetir SN a cada 4 horas	1600 mg/dia
Diclofenaco Ou	50-100 mg; repetir SN a cada 4 horas	200 mg/dia
Ácido tolfenâmico Ou	200-400 mg; repetir SN a cada 4 horas	600 mg/dia
Clonixinato de lisina Ou	250 mg; repetir SN a cada 4 horas	500 mg/dia
Dipirona** Ou	500 mg; repetir a cada 4 horas	2 g/dia
Isometepteno + cafeína + dipirona ²	65 mg + 100 mg + 300 mg	

*Todos estes fármacos podem ser associados ou precedidos de metoclopramida 20 mg VO ou domperidona 20 mg VO.

**Fármacos com menor evidência para esta indicação.

VO = via oral; SN = se necessário

Tabela 2. Migrânea, tratamento de crises típicas		
Fármaco	Posologia (VO)	Dose máxima
Ácido acetilsalicílico Ou	1000 mg; repetir SN a cada 4 horas	3 g/dia
Ácido tolfenâmico Ou	200-400 mg; repetir SN a cada 4 horas	600 mg/dia
Clonixinato de lisina Ou	250 mg; repetir SN a cada 4 horas	500 mg/dia
Ergotamina* Ou	1-2 mg; repetir SN a cada 2 horas	2 mg/dia
Diidroergotamina* Ou	1-2 mg; repetir SN a cada 1 hora	4 mg/dia
Naratriptano** Ou	2,5 mg; repetir SN a cada 4 horas	5 mg/dia
Rizatriptano** Ou	10 mg; repetir SN a cada 2 horas	30 mg/dia
Sumatriptano** Ou	50-100 mg; repetir SN a cada 2 horas	200 mg/dia
Zolmitriptano**	2,5 mg; repetir SN a cada 2 horas	10 mg/dia

- Todos estes fármacos podem ser associados ou precedidos de metoclopramida 20 mg VO ou domperidona 20 mg VO.
 - * Muita atenção para a cefaléia por abuso de analgésico, uma vez que pacientes podem repetir muitas vezes ao dia.
 - ** Medicamentos de escolha
- VO = via oral; SN = se necessário

Tabela 3. Migrânea, alternativas para casos severos ou muito prolongados		
Fármaco	Posologia	Dose máxima
Dipirona* Ou	100 mg IV diluído em SF 0,9%	2 g/dia
Clonixinato de lisina* Ou	200 mg IV diluído em SF 0,9%	500 mg/dia
Indometacina* Ou	100 mg intra-retal; repetir a cada 1 hora SN	200 mg/dia
Clorpromazina* Ou	0,1-0,7 mg/kg IM ou IV diluído em SF 0,9%; repetir SN até 3 vezes em 24 horas	0,4-2,8 mg/kg/dia
Dexametasona* Ou	4 mg IV; repetir em 12-24 horas SN	
Haloperidol* Ou	5 mg IM ou IV diluído em SF 0,9%	

Naratriptano Ou	2,5 mg; repetir SN a cada 4 horas	5 mg/dia
Rizatriptano Ou	5-10 mg; repetir SN a cada 2 horas	30 mg/dia
Sumatriptano Ou	6 mg SC; repetir SN em 1 hora	2 injeções/dia
Zolmitriptano	2,5 mg; repetir SN a cada 2 horas	10 mg/dia

* Evidência menos significativa para esta indicação. Estes fármacos podem ser associados ou precedidos de metoclopramida 20 mg VO ou domperidona 20 mg VO. Boa alternativa é o uso de triptanos com outras medicações dessa tabela.

VO = via oral; SN = se necessário; IV = intravenoso; SF = soro fisiológico; SC = subcutâneo; IM = intramuscular

Tratamento profilático

Para o tratamento profilático dispõe-se de um número significativo de fármacos. A profilaxia está indicada em:

1- Indivíduos com frequência elevada de crises por mês (3 ou mais crises debilitantes, a despeito do tratamento agudo próprio; ou 6 ou mais crises de qualquer severidade).

2- Grau elevado de incapacidade (mesmo que infrequentemente).

3- Falência ou contra indicação da medicação abortiva.

4- Alguns subtipos especiais de migrânea.

O objetivo desse tratamento é prevenir e reduzir a frequência das crises, aumentar a resposta às medicações usadas na crise aguda e melhorar a capacidade funcional do paciente. Beta-bloqueadores (propranolol, atenolol, nadolol, metoprolol), anticonvulsivantes (ácido valpróico, topiramato), antidepressivos tricíclicos (amitriptilina,

nortriptilina), antagonistas dos canais do cálcio (flunarizina), antagonistas serotoninérgicos (metisergida, pizotifeno) são algumas das classes e seus respectivos representantes freqüentemente empregados com o objetivo de estabilizar a migrânea (ver Tabela 5). A escolha do medicamento profilático deve ser baseada na eficácia, tolerabilidade e segurança estabelecida por ensaios clínicos, doenças associadas e comorbidades, interações farmacológicas e relação custo/benefício.

Há atualmente evidência suficiente para recomendar propranolol, verapamil, nadolol, amitriptilina, divalproato, valproato de sódio e topiramato como agentes de primeira linha para prevenção da migrânea. Há também algumas evidências de eficácia da gabapentina e do naproxeno sódico. Quanto à toxina botulínica são necessários estudos posteriores para definir seu papel na prevenção da migrânea. Há evidências limitadas para apoiar o uso de candesartan, lisinopril, atenolol, metoprolol, nadolol, fluoxetina, magnésio, vitamina B2 (riboflavina), coenzima Q10 e terapia hormonal na prevenção de migrânea. A evidência apóia o uso de mesilato de diidroergotamina na formulação de liberação prolongada, mas os pacientes devem ser monitorados adequadamente devido aos seus efeitos adversos.

O objetivo da terapia preventiva é melhorar a qualidade de vida dos pacientes, reduzindo a freqüência, gravidade e duração da migrânea e aumentando a resposta das crises agudas ao tratamento. A terapia deve ser iniciada com medicamentos que têm os níveis mais altos de eficiência e o menor potencial para reações adversas, em baixas dosagens e com titulação lenta. Deve-se ainda avaliar se o paciente tem comorbidades. Por exemplo, para enxaquecosos hipertensos, propranolol é excelente. Para aqueles com

depressão ou problema para dormir, amitriptilina é uma boa escolha. Para indivíduos com sobrepeso, topiramato, e assim por diante (Tabela 4). Princípios do tratamento profilático incluem:

- 1 – Escolha a dose baseado na comorbidade.
- 2 – Inicie dose baixa e escale gradativamente.
- 3 – Atinja dose terapêutica antes de definir que a droga é inefetiva.
- 4 – Aguarde ao menos 6 semanas para ver benefício inicial.
- 5 – Se há benefício em 6 semanas, aguarde ao redor de três meses para definir benefício máximo.
- 6 - Após boa resposta clínica, mantenha a terapia por 6 a 12 meses (por exemplo: redução da frequência de migrânea em 50% ou mais).
- 7 – A descontinuação deve ser igualmente lenta.

A presença de comorbidade pode oportunizar ou limitar certos tratamentos. Temos os exemplos mais comuns apresentados na Tabela 4.

Tabela 4. Oportunidades para Otimizar ou Limitar Certos Tratamentos

a. Comorbidade e oportunidade terapêutica:

- Migrânea + hipertensão = preferencialmente usar betabloqueadores
- Migrânea + angina = preferencialmente usar bloqueadores de canal de cálcio
- Migrânea + estresse = preferencialmente usar betabloqueadores ou ADT
- Migrânea + depressão = preferencialmente usar ADT
- Migrânea + insônia = preferencialmente usar ADT
- Migrânea + baixo peso = preferencialmente usar ADT
- Migrânea + epilepsia= preferencialmente usar valproato
- Migrânea + mania = preferencialmente usar valproato
- Migrânea + obesidade = considerar uso de topiramato

b. Comorbidade e limitação terapêutica:

- Migrânea + epilepsia = evitar usar ADT
- Migrânea + depressão = evitar usar betabloqueadores
- Migrânea + obesidade = evitar usar ADT

Migrânea + litíase renal = não usar topiramato

c. Limitações terapêuticas pelos efeitos colaterais:

Asma = não usar betabloqueadores

Idosos com cardiopatia = não usar ADT, bloqueadores de canal de cálcio ou betabloqueadores

Atletas = evitar betabloqueadores

Profissões requerendo muita atenção = evitar betabloqueadores e ADT

Disfunção hepática = atenção ao prescrever valproato

Mulheres que desejem gestar = não usar valproato

ADT=antidepressivos tricíclicos. ISRS=Inibidores da recaptação de serotonina

Fármaco	Posologia (VO)	Dose máxima diária	Efetividade
Amitriptilina Nortriptilina	10-150mg à noite	250mg	NNT = 3
Propranolol	30-100mg 1 a 3 vezes ao dia	240mg	55-93% NNT = 3,5
Verapamil	80-160mg 3 vezes ao dia	480mg	não avaliada
Valproato de Sódio Ácido Valpróico	500-1750mg dividido 2-3 tomadas diárias	2250mg	50% NNT = 3,1
Gabapentina	600-2400mg	2400mg	NNT = 3,3
Topiramato	50-200mg	200mg	39-49%
Riboflavina (Vitamina B2)	400mg à noite	400mg	50% NNT = 2,3

NNT=número de pacientes necessários para tratar

Neste capítulo serão abordados apenas os antagonistas serotoninérgicos - utilizados no tratamento agudo da crise de migrânea. As informações sobre as outras classes de drogas citadas podem ser encontradas nos capítulos específicos.

Triptanos

O primeiro representante deste grupo desenvolvido foi o sumatriptano, em 1984. Os triptanos são indicados para o tratamento abortivo da crise de cefaléia do migranoso; não há evidências que apóiem o seu uso durante a aura. A sua administração após a instalação da crise é maximizada se o tratamento for precoce.

Os triptanos são agonistas serotoninérgicos seletivos dos receptores 5-HT_{1B/1D}, que promovem vasoconstrição dos vasos intracranianos. Eles também modulam a liberação dos neurotransmissores pró-inflamatórios no terminal neuronal. Há inibição da transmissão de estímulos em neurônios de segunda ordem do complexo trigeminocervical.

Há quatro representantes atualmente disponíveis no Brasil:

naratriptano

rizatriptano

sumatriptano

zolmitriptano.

Possuem propriedades farmacológicas semelhantes, porém com uma ligeira variação na sua eficácia. O sumatriptano subcutâneo (6 mg) apresenta o melhor ganho terapêutico (percentual de sucesso com a droga ativa menos o percentual de sucesso com o placebo) entre os triptanos disponíveis, porém apresenta efeitos colaterais bem mais pronunciados. Deve ser reservado para casos refratários, ou com vômitos desde o início.

O sumatriptano oral (50 a 100 mg) e intranasal (20 mg) apresentam o mesmo ganho terapêutico (27 a 36%) que o zolmitriptano (2,5 mg) e o rizatriptano (10 mg) orais, muito embora o rizatriptano seja superior em meta-análises. A dose recomendada de naratriptano

(2,5 mg) apresenta um ganho terapêutico menor (20%). A ausência de resposta a um dos fármacos do grupo não prediz um mau resultado por parte dos demais, sendo indicada a prescrição de um segundo triptano.

A melhor biodisponibilidade e a ausência de atividade agonista dopaminérgica faz com que não seja necessária a administração prévia ou simultânea de metoclopramida ou domperidona, o que representa um importante avanço no tratamento. Em pacientes com náuseas e vômitos intensos, as apresentações de sumatriptano injetável ou *spray* nasal são a melhor escolha.

NARATRIPTANO

Nome comercial. Naramig[®]. **Apresentação.** Cpr de 2,5 mg.

Usos. Crise de migrânea com ou sem aura.

Contra-indicações. Migrânea hemiplégica ou do tipo basilar, hipertensão arterial sistêmica não-controlada, doença arterial coronariana, história de IAM, angina de Prinzmetal, doença cerebrovascular, doença vascular periférica, IH ou IR graves.

Posologia. Dose inicial de 2,5 mg. Se a resposta não for satisfatória, a dose pode ser repetida em 4 horas. Não exceder 5 mg em 24 horas.

Modo de administração. VO, ingerir logo que surgirem os sintomas e com líquidos. Não mastigar ou quebrar o cpr.

Parâmetros farmacocinéticos.

Absorção: é adequada a partir do TGI.

Início de ação: 30 min.

Biodisponibilidade: 70%.

Biotransformação: metabolismo hepático.

Ligação a proteínas plasmáticas: 28-31%.

Meia-vida: 6 h.

Eliminação: na urina (50% na forma de droga inalterada e 30% na forma de metabólitos inativos).

Ajuste da dose conforme função hepática e renal. Em pacientes com IH leve a moderada, dose inicial de 1 mg e não ultrapassar a dose de 2,5 mg em 24 horas; contra-indicado na disfunção grave. Em pacientes com DCE entre 18-39 mL/min, dose inicial de 1 mg e não ultrapassar a dose de 2,5 mg em 24 horas; contra-indicado se DCE <15 mL/min.

Efeitos adversos. Tontura, fadiga, náusea, vômito, parestesias, sensação de opressão no peito ou na garganta, aumento da pressão arterial, arritmias, vasoespasm coronariano.

Interações. Evitar o uso de naratriptano com menos de 24 horas após o uso de derivados do ergot, pelo risco de reações vasoespásticas. Os contraceptivos orais podem diminuir o seu *clearance* em aproximadamente 30%. O uso de inibidores seletivos da recaptação da serotonina e/ou da noradrenalina estão contra-indicados pelo risco de síndrome serotoninérgica.

Gestação e lactação. Categoria de risco C na gestação. A secreção no leite materno humano é desconhecida, usar com cautela.

Comentários.

- 1- Embora com eficácia um pouco menor em relação aos outros triptanos, apresenta menor custo.
- 2- Uso não recomendado em idosos.

RIZATRIPTANO

Nome comercial. Maxalt[®]. **Apresentações.** Cps de 5 e 10 mg; discos de 10 mg para uso sublingual.

Usos. Crise de migrânea com ou sem aura.

Contra-indicações. Migrânea hemiplégica ou do tipo basilar, hipertensão arterial sistêmica não-controlada, doença arterial coronariana, história de IAM, angina de Prinzmetal.

Posologia. Dose inicial de 5 a 10 mg. Se a resposta não for satisfatória, a dose pode ser repetida em 2 horas. Não exceder 30 mg em 24 horas. Pacientes em uso de propranolol devem utilizar doses de 5 mg e não ultrapassar a dose de 15 mg em um período de 24 horas.

Modo de administração. VO assim que aparecerem os sintomas. Os alimentos retardam a sua absorção. O uso SL é com as mesmas doses da VO. Não remover o blister do sachê externo até imediatamente antes da administração.

Parâmetros farmacocinéticos.

Início de ação: ~30 min.

Duração da ação: 14-16 h.

Biotransformação: metabolismo hepático de primeira passagem.

Biodisponibilidade: 40-50%.

Ligação a proteínas plasmáticas: 14%.

Meia-vida: 2-3 h.

Eliminação: na urina (82%, 8-16% na forma de droga inalterada) e nas fezes (12%).

Ajuste da dose conforme função hepática e renal. Usar com cautela na IH e IR.

Efeitos adversos. Aumento da pressão arterial, dor torácica, rubor, palpitação, tontura, sonolência, fadiga, náusea, vômito, boca seca, dor abdominal, dispnéia, parestesia, taquicardia, arritmias.

Interações. Evitar o uso de rizatriptano com menos de 24 horas após o uso de derivados do ergot, pelo risco de reações vasoespásticas. Não usar se o paciente estiver em uso de IMAO ou esteve em uso em até 14 dias prévios. O propranolol aumenta a concentração sérica de rizatriptano em 70%. O uso de inibidores seletivos da recaptação da serotonina e/ou da noradrenalina aumentam o risco de síndrome serotoninérgica.

Gestação e lactação. Categoria de risco C na gestação. A secreção no leite materno humano é desconhecida, não recomendado.

SUMATRIPTANO

Genérico. Succinato de Sumatriptano. **Apresentações.** Cpr de 50 e 100 mg. **Nomes comerciais.** Imigran[®], Sumax[®]. **Apresentações.** Cpr de 25, 50 e 100 mg; seringa para injeção de 0,5 mL com 6 mg; solução para uso nasal com de 10 e 20 mg.

Usos. Crise de migrânea com ou sem aura; cefaléia em salvas.

Contra-indicações. Migrânea hemiplégica ou do tipo basilar, hipertensão arterial sistêmica não-controlada, doença arterial coronariana, história de IAM, isquemia silenciosa, angina de Prinzmetal, doença cerebrovascular, doença vascular periférica, IH grave.

Posologia. VO: dose inicial de 50-100 mg. Se não houver resposta satisfatória em 2 horas, uma segunda dose pode ser administrada. A dose máxima é de 200 mg/dia. SC: 6 mg, uma segunda dose pode ser administrada pelo menos 1 hora após a primeira injeção. Não administrar mais do que 2 injeções em um período de 24 horas. Intranasal: 20 mg/dose, se não houver melhora uma nova dose de 5-20 mg pode ser administrada após 2 horas. Dose máxima nasal de 40 mg/dia.

Modo de administração. VO, assim que surgirem os sintomas e junto com bastante líquido para reduzir os efeitos colaterais. A formulação injetável deve ser administrada apenas SC, não usar IV, pois pode causar vasoespasmo coronariano.

Parâmetros farmacocinéticos.

- Via Oral

Início de ação: ~30 min.

Biotransformação: metabolismo hepático, predominantemente IMAO-A.

Biodisponibilidade oral: 15%.

Ligação a proteínas plasmáticas: 14-21%.

Meia-vida: 2,5 h.

Eliminação: predominantemente na urina e em menor extensão nas fezes.

- Subcutâneo

Início de ação: ~10 min.

Biodisponibilidade: 96%.

- Nasal

Início de ação: ~15-20 min.

Biodisponibilidade: 96%.

Ajuste da dose conforme função hepática e renal. Não exceder a dose de 50 mg na IH leve; na disfunção severa, é contra-indicado. Não é necessário ajuste na IR.

Efeitos adversos. Tontura, vertigem, sedação, sensação de calor, rubor, náusea, vômito, fadiga, fraqueza, parestesias, cãimbra, dor torácica, taquicardia, elevação da pressão arterial, crise hipertensiva, desconforto abdominal, disfagia, sensação ruim indefinida, arritmias, vasoespasma coronariano. Dor no sítio de injeção.

Interações. Evitar o uso de sumatriptano menos de 24 horas após o uso de derivados do ergot, devido ao risco de reações vasoespásticas. Não usar se o paciente estiver em uso de IMAO ou esteve em uso em até 14 dias prévios. O uso de inibidores seletivos da recaptção da serotonina e/ou da noradrenalina aumentam o risco de síndrome serotoninérgica.

Gestação e lactação. Categoria de risco C na gestação. É secretado no leite materno, usar com cautela na lactação (compatível segundo alguns especialistas).

ZOLMITRIPTANO

Nome comercial. Zomig[®], Zomig OD[®]. **Apresentações.** Cpr de 2,5 mg; cpr orodispersível de 2,5 mg.

Usos. Crise de migrânea com ou sem aura.

Contra-indicações. Migrânea hemiplégica ou do tipo basilar, hipertensão arterial sistêmica não-controlada, doença coronariana, história de IAM, isquemia silenciosa, angina de Prinzmetal, síndrome de Wolf-Parkinson-White ou outras arritmias associadas com vias acessórias de condução.

Posologia. Dose inicial de 2,5 mg. Se necessário repetir a dose em 2 horas. Dose máxima de 10 mg em um período de 24 horas.

Modo de administração. VO, assim que surgirem os sintomas. O cpr pode ser dividido.

Parâmetros farmacocinéticos.

Início de ação: 0,5-1 h.

Biodisponibilidade: 40%.

Biotransformação: metabolismo hepático, predominantemente IMAO-A, sendo convertido em N-desmetil, um metabólito 2-6 vezes mais potente que o zolmitriptano.

Ligação a proteínas plasmáticas: 25%.

Meia-vida: 2,8-3,7 h.

Eliminação: na urina (60-65%) e nas fezes (30-40%).

Ajuste da dose conforme função hepática e renal. Administrar com cautela na IH, geralmente usando doses menores de 2,5 mg. Não é necessário ajuste na IR.

Efeitos adversos. Dor torácica, palpitação, tontura, sonolência, vertigem, dor na mandíbula, garganta e pescoço, náusea, vômito, boca seca, disfagia, parestesia, fraqueza, sensação ruim indefinida, sensação de calor, arritmias, angioedema, asma.

Interações. Não usar zolmitriptano com menos de 24 horas após o uso de derivados do ergot. Não usar se o paciente estiver em uso de IMAO ou esteve em uso em até 14 dias prévios. IMAO, contraceptivos orais, propranolol e cimetidina aumentam os seus níveis. O uso de inibidores seletivos da recaptação da serotonina e/ou da noradrenalina aumentam o risco de síndrome serotoninérgica.

Gestação e lactação. Categoria de risco C na gestação. A secreção no leite materno é desconhecida, usar com cautela na lactação.

Alcalóides do ergot

O ergot é um produto derivado do fungo *Claviceps purpurea*. O primeiro representante, a ergotamina, foi desenvolvido em 1920.

Os alcalóides do ergot consistem em agonistas parciais não-seletivos dos receptores serotoninérgicos. Além de agonistas serotoninérgicos, também possuem ações complexas e diversificadas envolvendo adrenorreceptores, sendo a ergotamina um agonista parcial e a diidroergotamina um antagonista dos receptores alfa-adrenérgicos;

Os alcalóides do ergot foram utilizados por muitos anos no tratamento da migrânea. Entretanto, o seu uso vem progressivamente sendo substituído pelos triptanos por sua baixa seletividade, vasoconstrição acentuada, e maior número de efeitos colaterais. Em alguns

países, como nos EUA, seu uso virou verdadeira raridade. . Possuem, em relação a estes mais efeitos vasomotores generalizados prolongados e cefaléia de rebote. No entanto, são medicamentos com menor custo em relação aos triptanos.

O uso desse grupo farmacológico está indicado somente para pacientes com crises prolongadas (mais de 48 horas) ou com recorrências freqüentes. Pacientes já habituados com os alcalóides do ergot, sem contra-indicações ao seu uso, sem abuso de medicação e com resposta satisfatória, não necessitam de troca pelos triptanos. O uso de metoclopramida ou domperidona 20 a 30 minutos antes da medicação abortiva, além de reduzir as náuseas (relacionadas com a própria crise e com efeitos adversos dos alcalóides do ergot), melhoram a absorção do antimigranoso ao promover o esvaziamento gástrico, prejudicado durante a crise de migrânea (mesmo nos pacientes sem queixa de náusea) (ver Capítulo Antieméticos). As preparações orais disponíveis também contêm cafeína, que teoricamente aumentam a absorção do antimigranoso e contribuem com atividade vasoconstritora adicional.

DIIDROERGOTAMINA

Nomes comerciais. Cefalium[®] (associado com 450 mg de paracetamol, 75 mg de cafeína e 10 mg de metoclopramida), Cefaliv[®] (associado com 350 mg de dipirona e 100 mg de cafeína), Migraliv[®] (associado com 100 mg de cafeína e 350 mg de dipirona), Tonopan[®] (associado com 125 mg de propifenazona e 40 mg de cafeína). **Apresentações.** Cpr ou dr de 1 mg de diidroergotamina.

Usos. Crise de migrânea com ou sem aura.

Contra-indicações. Migrêneas hemiplégica ou do tipo basilar, hipertensão arterial sistêmica não-controlada, doença arterial coronariana, história de IAM, isquemia silenciosa, angina de Prinzmetal, doença cerebrovascular, doença vascular periférica, sepse, insuficiência hepática ou renal, gestação e lactação.

Posologia. Dose inicial de 1-2 mg; caso não haja melhora dos sintomas, tomar 1 mg a cada 1 hora, até o máximo de 4 mg/dia.

Modo de administração. VO, ao primeiro sinal de cefaléia.

Parâmetros farmacocinéticos.

Início de ação: 15-30 min.

Duração de ação: 3-4 h.

Biotransformação: metabolismo hepático.

Ligação a proteínas plasmáticas: 93%.

Meia-vida: 1,3-3,9 h.

Eliminação: predominantemente nas fezes; na urina (10% na forma de metabólitos).

Ajuste da dose conforme função hepática e renal. É contra-indicado na disfunção hepática e renal graves.

Efeitos adversos. Náuseas, vômitos, reações de hipersensibilidade, *rash* cutâneo, dores musculares, fraqueza nas pernas, câimbras, parestesias, sonolência. Em doses excessivas, elevação abrupta da pressão arterial, angina, claudicação intermitente, necrose de extremidades (ergotismo), fibrose pleural e peritoneal, fibrose das cordoalhas valvares.

Interações. Os seus efeitos estão aumentados com o uso de macrolídeos, antifúngicos azólicos e inibidores da protease, sendo o seu uso contra-indicado nestas situações. Uso contra-indicado com beta-bloqueadores, pode ocorrer vasoconstrição periférica grave. Agonistas serotoninérgicos, como os IMAO, triptanos e sibutramina, estão contra-indicados pelo risco de síndrome serotoninérgica. O efeito dos nitratos pode estar reduzido.

Gestação e lactação. Categoria de risco X na gestação. Pode ser secretado no leite materno, é contra-indicado na lactação.

Comentários.

1. Evitar o uso de triptanos (agonistas serotoninérgicos) dentro de 24 horas do uso da diidroergotamina. Evitar o uso nos primeiros 14 dias após a descontinuação dos IMAO.
2. Ao menor sinal de formigamento das extremidades ou outro sinal de isquemia, interromper imediatamente.
3. Atentar para os efeitos adversos e contra-indicações dos agentes associados na formulação de cada representante comercial.
4. Pacientes que usam diidroergotamina por longos períodos podem apresentar síndrome de abstinência e cefaléia de rebote quando a droga é descontinuada.

ERGOTAMINA

Nomes comerciais. Migrane[®] (associado com 300 mg de ácido acetilsalicílico, 100 mg de cafeína e 1,2 mg de homatropina), Ormigrein[®] (associado com 100 mg de cafeína, 220 mg de paracetamol, 87,5 mg de hiosciamina e 12,5 mcg de atropina). **Apresentação.** Cpr de 1 mg de ergotamina.

Usos. Crise de migrânea com e sem aura.

Contra-indicações. Migrânea hemiplégica ou do tipo basilar, hipertensão arterial sistêmica não-controlada, doença arterial coronariana, doença vascular periférica, doença cerebrovascular, sepse, IH ou IR, gestação.

Posologia. Dose inicial de 1-2 mg; caso não haja melhora dos sintomas, tomar 1 mg a cada 1-2 horas, até o máximo de 4 mg/dia.

Modo de administração. VO, ao primeiro sinal de migrânea.

Parâmetros farmacocinéticos.

Absorção: é aumentada com a administração de cafeína.

Pico plasmático: 0,5-3 h.

Biotransformação: metabolismo hepático.

Ligação a proteínas plasmáticas: 99%.

Meia-vida: 2 h.

Eliminação: fezes (90% na forma de metabólitos).

Ajuste da dose conforme função hepática e renal. É contra-indicado na disfunção hepática e renal graves.

Efeitos adversos. Náuseas, vômitos, reações de hipersensibilidade, *rash* cutâneo, dores musculares, fraqueza nas pernas, câimbras, parestesias, sonolência. Em doses excessivas, elevação abrupta da pressão arterial, angina, claudicação intermitente, necrose de extremidades (ergotismo), fibrose pleural e peritoneal, fibrose das cordoalhas valvares.

Interações. Os seus efeitos estão aumentados com o uso de macrolídeos, antifúngicos azólicos e inibidores da protease, sendo o seu uso contra-indicado nestas situações. Uso contra-indicado com beta-bloqueadores, pode ocorrer vasoconstrição periférica grave. Agonistas serotoninérgicos, como os IMAO, triptanos e sibutramina, estão contra-indicados pelo risco de síndrome serotoninérgica. O efeito dos nitratos pode estar reduzido.

Gestação e lactação. Categoria de risco X na gestação. É secretado no leite materno, não recomendado na lactação.

Comentários.

1. Ao menor sinal de formigamento das extremidades ou outro sinal de isquemia, interromper imediatamente.
2. Atentar para os efeitos adversos e contra-indicações dos agentes associados na formulação de cada representante comercial.
3. Pacientes que usam ergotamina por longos períodos podem apresentar síndrome de abstinência e cefaléia de rebote quando a droga é descontinuada.

Outros fármacos usados no manejo da migrânea

Abaixo, são discutidas as informações sobre outros fármacos empregados no manejo da migrânea, mas que se enquadram em classes farmacológicas distintas.

Isometepteno é um simpaticomimético de ação indireta, que causa vasoconstrição e estimulação cardíaca. É empregado para o tratamento da crise de migrânea, usado em combinação com outras medicações. Seu uso excessivo, entretanto, pode causar cefaléia de rebote. O isometepteno é droga de eficácia limitada e de alto potencial para abuso. Seu uso em migrânea deve ser restrito.

Metisergida é um antagonista não-seletivo dos receptores 5-HT, mas seus efeitos terapêuticos estabelecidos tem sido atribuídos principalmente ao bloqueio do subtipo 5-HT₂. Os efeitos no leito vascular carotídeo, mediados pelos receptores 5-HT_{1B}, estão provavelmente mais envolvidos na eficácia terapêutica. Possui comprovada eficácia clínica na profilaxia das crises, mas seu uso é restrito devido aos seus efeitos adversos graves (fibrose retroperitoneal).

Pizotifeno é um antagonista 5-HT₂ e também apresenta ações anti-histamínica e anticolinérgica, bem como propriedades antidepressivas e sedativas. Utilizado apenas na profilaxia da migrânea, entretanto com uso limitado devido os efeitos adversos, especialmente ganho de peso. Boa alternativa para o tratamento de crianças.

ISOMETEPTENO

Nomes comerciais. Doridina[®] (associado com 300 mg de dipirona e 30 mg de cafeína), Migranette[®], Neosaldina[®] (associado com 300 mg de dipirona e 30 mg de cafeína), Neralgyn[®] (associado com 300 mg de dipirona e 30 mg de cafeína) . **Apresentações.** drg de 30 mg; solução oral gts de 15 mL com isometepteno 50 mg/mL.

Usos. Crise de migrânea e cefaléia tensional.

Contra-indicações. Hipertensão arterial não-controlada, crise hipertensiva, discrasias sanguíneas, porfíria, deficiência de G6PD.

Posologia. 30-60 mg, VO, a cada 6 horas. Dose máxima de 24 mg/dia.

Modo de administração. VO, logo no início da crise de cefaléia.

Parâmetros farmacocinéticos. Não estabelecida.

Ajuste da dose conforme função hepática e renal. Contra-indicado se IR ou IH graves.

Efeitos adversos. Náusea, vômito, diaforese, rubor, anafilaxia, hipotensão, asma.

Interações. Diminui os efeitos anti-hipertensivos de metildopa e guanetidina.

Gestação e lactação. Categoria de risco C na gestação. Efeito desconhecido na lactação.

Comentários.

3- Não usar em menores de 12 anos.

4- Pode ocorrer cefaléia de rebote com o uso excessivo de isometepteno.

METISERGIDA

Nome comercial. Deserila[®]. **Apresentação.** Drg de 2,5 mg.

Usos. Profilaxia da migrânea.

Contra-indicações. Cardiopatia, valvulopatia, nefropatia, hepatopatia, pneumopatia relacionada a distúrbios do colágeno, celulites e vasculites de membros inferiores, mal estado geral.

Posologia. Iniciar com 1 mg, e aumentar a dose de forma gradual durante 2 semanas. Dose usual de 4-8 mg/dia. Após 6 meses, interromper e fazer um intervalo de 3-4 semanas sem o seu uso.

Modo de administração. VO, administrar com as refeições.

Parâmetros farmacocinéticos.

Absorção: é rápida a partir do TGI.

Pico plasmático: 1 h.

Biotransformação: amplo metabolismo de primeira passagem, sendo transformada em metilergometrina.

Eliminação: na urina (metabólitos e droga inalterada).

Ajuste da dose conforme função hepática e renal. Contra-indicado na IH e IR graves.

Efeitos adversos. Náusea, vômito, pirose, dor abdominal, sonolência, insônia, ataxia, euforia, alucinações, edema periférico, câimbras, aumento do peso, exantema, queda de cabelo, mialgia, artralgia, neutropenia, eosinofilia, espasmo arterial, fibrose retroperitoneal, fibrose das valvas cardíacas, fibrose pleuropulmonar.

Interações. O uso concomitante com alcalóides do ergot pode aumentar o risco de espasmo vascular. Tem sido descrita vasoconstrição arterial com o uso de propranolol.

Gestação e lactação. Categoria de risco X na gestação. Contra-indicada na lactação.

Comentários.

1 Segurança e eficácia não estabelecida em crianças.

PIZOTIFENO

Nome comercial. Sandomigran[®]. **Apresentação.** Drg de 0,5 mg.

Usos. Profilaxia da migrânea. A resposta terapêutica pode ocorrer apenas após algumas semanas do uso.

Contra-indicações. Uso atual de IMAO, obstrução na saída gástrica.

Posologia. Iniciar com 0,5 mg ao deitar e aumentar gradualmente para 0,5 mg/3x/dia. Dose usual de 1-6 mg/dia. Não descontinuar abruptamente (reduzir gradualmente em um período de 2 semanas).

Modo de administração. VO, em doses divididas ou à noite.

Parâmetros farmacocinéticos.

Absorção: é adequada a partir do TGI.

Pico plasmático: 5-7 h.

Biotransformação: metabolismo hepático.

Ligação a proteínas plasmáticas: >90%.

Meia-vida: 26 h.

Eliminação: predominantemente na urina na forma de metabólitos.

Ajuste da dose conforme função hepática e renal. Usar com cautela na IH. Na IR pode necessitar de ajuste na dose, mas não orientações específicas.

Efeitos adversos. Sonolência, sedação, náusea, vertigens, aumento do apetite, aumento do peso, alterações do humor, edema, hipotensão, cefaléia, confusão, depressão, nervosismo, impotência, boca seca, fraqueza.

Interações. Os efeitos de medicações depressoras do SNC podem ser aditivos ou sinérgicos com pizotifeno. O uso concomitante com IMAO é contra-indicado. Evitar o consumo de álcool.

Gestação e lactação. Informações na gestação e lactação não disponíveis.

Comentários.

- 2 Usar com cautela no glaucoma de ângulo fechado, na miastenia *gravis*, na obstrução do trato urinário e em outras desordens em que os efeitos anticolinérgicos podem ser pouco tolerados.
- 3 Usar com cautela na insuficiência hepática e renal, diabetes, doença cardiovascular e em pacientes obesos.
- 4 Segurança e eficácia não estabelecida em menores de 12 anos.
- 5 Considerar um período livre da droga após vários meses de tratamento.

Referências bibliográficas

Bigal ME, Lipton RB. The epidemiology, burden, and comorbidities of migraine. *Neurol Clin.* 2009; 27(2): 321-34.

Bigal ME, Lipton RB, Krymchantowski AV. The medical management of migraine. *Am J Ther.* 2004; 11(2): 130-40.

Bradley WG, Daroff RB, Fenichel GM, Jankovic J. Neurology in Clinical Practice Principles of Diagnosis and Management. 4th ed. Elsevier; 2004.

Brunton LL, Lazo JS, Parker KL. Goodman & Gilman's The pharmacological basis of therapeutics. 11th ed. New York: McGraw-Hill; 2006.

Cutrer FM, Charles A. The neurogenic basis of migraine. *Headache*. 2008; 48(9): 1411-4.

Duncan BB, Schmidt MI, Giugliani ER. Medicina ambulatorial. Conduas de atenção primária baseadas em evidências. 3^o ed. Porto Alegre: Artmed; 2004.

Evans RW. Migraine: a question and answer review. *Med Clin North Am*. 2009; 93(2): 245-62.

Gladstone JP, Gawel M. Newer formulations of the triptans. *Drugs* 2003; 63(21): 2265-2306.

Goadsby PJ. Emerging therapies for migraine. *Nat Clin Pract Neurol*. 2007; 3(11): 610-9.

Goadsby PJ. Pathophysiology of migraine. *Neurol Clin*. 2009; 27(2): 335-60.

Goadsby PJ, et al., Neurobiology of migraine, *Neuroscience* (2009), doi: 10.1016/j.neuroscience. 2009.03.019

Goadsby PJ, Lipton RB, Ferrari M. Migraine – Current understanding and treatment. *N Eng J Med* 2002; 346 (4): 257-270.

Giffin NJ, Ruggiero L, Lipton RB, Silberstein SD, Tvedskov JF, Olesen J, Altman J, Goadsby PJ, Macrae A. Premonitory symptoms in migraine: an electronic diary study. *Neurology* 2003; 60(6): 935-40.

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

Lipton RB, Bigal ME. Migraine: epidemiology, impact, and risk factors for progression. *Headache* 2005; 45 Suppl 1: S3-S13.

Lipton RB, Stewart WF, Stone AM, Láinez MJ, Sawyer JP; Disability in Strategies of Care Study group. Stratified care vs step care strategies for migraine: the Disability in Strategies of Care (DISC) Study: A randomized trial. *JAMA* 2000; 284(20): 2599-605.

Olesen J, Goadsby PJ, Ramadan NM, Tfelt-Hansen P, Welch, KMA. The Headaches. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2006.

Saper JR, Silberstein S. Pharmacology of dihydroergotamine and evidence for efficacy and safety in migraine. *Headache*. 2006; 46 Suppl 4: S171-81.

Saper JR, Silberstein S, Dodick D, Rapoport A. DHE in the pharmacotherapy of migraine: potential for a larger role. *Headache* 2006; 46 Suppl 4: S212-20.

Silberstein SD. Practice parameter: evidence-based guidelines for migraine headache (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2000; 55(6): 754-62.

Silberstein SD. Preventive migraine treatment. *Neurol Clin*. 2009; 27(2): 429-43.

Silberstein SD, Freitag FG. Preventive treatment of migraine. *Neurology* 2003; 60(2): S38-S44.

Sociedade Brasileira de Cefaléia. Recomendações para o tratamento da crise migranosa. *Arq Neuropsiquiatr* 2000; 58(2-A): 371-389.

Sociedade Brasileira de Cefaléia. Recommendations for prophylactic treatment of migraine. *Arq Neuropsiquiatr* 2002; 60(1): 159-169.

Sweetman SC. Martindale Guia completa de consulta fármaco-terapêutica. 2º ed. Barcelona: Pharma Editores; 2006.

Tepper SJ, Spears RC. Acute treatment of migraine. *Neurol Clin*. 2009; 27(2): 417-27.

Tfelt-Hansen P, Saxena PR, Dahlöf C, Pascual J, Láinez M, Henry P, Diener H, Schoenen J, Ferrari MD, Goadsby PJ. Ergotamine in the acute treatment of migraine: a review and European consensus. *Brain*. 2000; 123 (Pt 1): 9-18.

10. Considerações Gerais

A epilepsia por si só traz restrições a seus portadores. Doenças associadas a ela, comorbidades, adicionam sofrimento a vida dos pacientes. Atentar para a comorbidade, lembrando de inquirir o paciente especificamente sobre a ocorrência de cefaléia, e manejá-

la deve fazer parte do arsenal terapêutico do tratamento do portador de epilepsia, ainda que para o médico (e por vezes para o paciente) as crises possam parecer o fato central na consulta.

Mais do que isto, já surge evidências de que tanto o tratamento da cefaleia pode trazer melhora do controle das crises epiléticas[29] quanto de que o manejo da epilepsia pode fazer cederem as crises de dor[12].

Um relato observado no presente estudo foi o de pacientes que apresentaram cefaleia à época do diagnóstico da epilepsia, mas que já não a apresentam atualmente. Estes foram – dado que a pergunta apresentada foi: “Você apresentou dor de cabeça nos últimos 12 meses?” – classificados como sem dor de cabeça. Abre-se aqui o espaço para um novo estudo: pacientes recém-diagnosticados, virgens de tratamento antiepilético, em que sejam observados a descrição de sua cefaleia e a resposta ao tratamento de ambas as condições – cefaléia e epilepsia.

11. Anexos

11.1 - Anexo 1: Entrevista Estruturada

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

Epilepsia

- 5- Tipo(s) de Crise(s):
- 6- Síndrome Epiléptica:
- 7- EEG:
- 8- TCC/RM:
- 9- Droga Anti-epiléptica 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 cefaleia? (sim, não)
6. Idade de início:
7. Quantos tipos de cefaleia você tem? (1, 2, 3, ou mais)

8. Para cada tipo de cefaleia descrito na questão “9”:
- 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? (sim, não)
 - g - A dor piora com atividade física? (sim, não)
 - h - Ocorre alguma alteração visual que precede a dor? (sim, não)
 - i - Quanto a dor dura (se não tratada ou tratada sem sucesso)? (menos de 60 segundos, 1-5 minutos, 5-60 minutos, 1-12 horas, 12-24 horas, 24-48 horas, >48 horas)
 - j - Você geralmente usa medicações para tratar sua dor de cabeça? (sim, não)
 - l - Quais medicações? (analgésicos, anti-inflamatórios, relaxantes musculares, triptanos, combinado)
 - 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 a fonofobia ou fotofobia? (sim, não)
- r - A dor está associada a lacrimejamento unilateral, olho vermelho? (sim, não)
- s - A cefaleia tem relação com menstruação? (sim, não, às vezes)
- t - Se tem relação, quando ocorre? (antes, durante, depois)
- u - A cefaleia começou na menarca? (sim, não)
- v - Há familiares com cefaleia recorrente? (sim, não)
- x - Há familiares com migrânea? (sim, não)
- y – Tipo cefaleia: migrânea, CTT, outras

11.2. Anexo 2: consentimento informado

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

(para pacientes)

PROJETO

Análise de características clínicas da cefaleia em pacientes com epilepsia.

POR QUE ESTE ESTUDO ESTÁ SENDO REALIZADO?

Os portadores de epilepsia podem apresentar, junto com sua doença, um quadro de cefaleia, que acrescenta incapacidade ao seu quadro clínico.

Este estudo está sendo realizado para identificar a ocorrência de cefaleia em pacientes com epilepsia, comparada à ocorrência em acompanhantes destes pacientes, e mostrar que características esta cefaleia tem.

DE QUE CONSTA O ESTUDO?

Ele consta de uma consulta e do preenchimento, pelo médico, de questionário sobre a ocorrência de dor de cabeça e sua relação com as crises epiléticas.

QUAIS SÃO AS VANTAGENS EM PARTICIPAR DESTE ESTUDO?

1. Avaliar a presença de dor de cabeça nos pacientes com epilepsia, permitindo analisar sua influência no quadro clínico.
2. Instituir e orientar tratamento da cefaleia nos pacientes que tiverem o quadro identificado

QUAIS SÃO AS DESVANTAGENS EM PARTICIPAR DESTE ESTUDO?

9. Sua consulta usual no Ambulatório de Epilepsia será alongada em cerca de dez minutos, utilizados para a coleta dos dados do questionário.

DADOS RELATIVOS À PROTEÇÃO DO PACIENTE

- A. Os dados coletados neste estudo são confidenciais, e não serão revelados dados que permitam identificar os pacientes em hipótese alguma.
- B. A adesão ao estudo é voluntária, ou seja, cada paciente é livre para decidir não participar.
- C. A decisão de não participar não interferirá no acompanhamento normal dos pacientes no Ambulatório, na Emergência ou na Internação do Hospital de Clínicas.

D. O paciente é livre para desistir em qualquer momento do estudo, sem necessidade de fornecer justificativa.

COMPREENSÃO E AUTORIZAÇÃO

Tendo compreendido as informações do presente termo de consentimento e concordado com elas, marque SIM ou NÃO para a questão abaixo:

Autorizo o uso dos dados da entrevista, para a análise ocorrência de cefaleia em pacientes com epilepsia. _____ (sim ou não)

Paciente: _____

Registro: _____ Assinatura: _____

Pesquisador: _____

Assinatura do pesquisador: _____

Porto Alegre, ____ de _____ de 200__.

Pesquisadores responsáveis: Prof. Dr. Marino Muxfeldt Bianchin / Renata Gomes Londero

Telefone: (051) 2101 8520; FAX: (051) 3222 5952

Comitê de Pesquisa e Ética em Saúde:

Telefone: (051) 2101 8304

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

(para acompanhantes)

PROJETO

Análise de características clínicas da cefaleia em pacientes com epilepsia e acompanhantes destes pacientes nas consultas.

POR QUE ESTE ESTUDO ESTÁ SENDO REALIZADO?

Os portadores de epilepsia podem apresentar, junto com sua doença, um quadro de cefaleia, que acrescenta incapacidade ao seu quadro clínico.

Este estudo está sendo realizado para identificar a ocorrência de cefaleia em pacientes com epilepsia, comparada à ocorrência em acompanhantes destes pacientes, e mostrar que características esta cefaleia tem.

DE QUE CONSTA O ESTUDO?

Ele consta de uma consulta e do preenchimento, pelo médico, de questionário sobre a ocorrência de dor de cabeça.

QUAIS SÃO AS VANTAGENS EM PARTICIPAR DESTE ESTUDO?

3. Avaliar a presença de dor de cabeça nos acompanhantes dos pacientes com epilepsia comparada à sua ocorrência nos pacientes com epilepsia, permitindo analisar sua influência no quadro clínico.

QUAIS SÃO AS DESVANTAGENS EM PARTICIPAR DESTE ESTUDO?

10. A consulta usual no Ambulatório de Epilepsia será alongada em cerca de dez minutos, utilizados para a coleta dos dados do questionário.

DADOS RELATIVOS À PROTEÇÃO DO PACIENTE

E. Os dados coletados neste estudo são confidenciais, e não serão revelados dados que permitam identificar os participantes em hipótese alguma.

F. A adesão ao estudo é voluntária, ou seja, cada pessoa é livre para decidir não participar.

COMPREENSÃO E AUTORIZAÇÃO

Tendo compreendido as informações do presente termo de consentimento e concordado com elas, marque SIM ou NÃO para a questão abaixo:

Autorizo o uso dos dados da entrevista para a análise ocorrência de cefaleia acompanhantes de pacientes que consultam no Hospital de Clínicas. _____

(sim ou não)

Participante: _____

Registro: _____ Assinatura: _____

Pesquisador: _____

Assinatura do pesquisador: _____

Porto Alegre, ____ de _____ de 200__.

Pesquisadores responsáveis: Prof. Dr. Marino Muxfeldt Bianchin / Renata Gomes Londero

Telefone: (051) 2101 8520; FAX: (051) 3222 5952

Comitê de Pesquisa e Ética em Saúde:

Telefone: (051) 2101 8304

11.3. Anexo 2: Resumo

controlled studies to investigate the responsiveness of the scales. The BQLE will be presented during the poster session in English translation (not yet validated).

p220

DYNAMIC MOVEMENTS ON THE EEG FREQUENCY SPECTRUM / 0.5–120 HZ / OF EPILEPTIC PATIENTS

A Balogh¹, G Szabó², I Pártos¹

¹St. Stephen Hospital, Neurology, Budapest, ²Neurotrend Kft, Budapest

The power spectrum analysis of the EEG between 0.5–40 Hz is generally a quantitative reinforcement of the visual results. If you would analyse broader frequency band on the EEG of epileptic patients, you can see entirely different feature of frequency oscillation than between 0.5–40 Hz. Authors examined of the interictal and ictal sections of the EEG of partial epileptic patients. The main dominant frequency / MSD /, the main frequency / MF / and spectral edge frequency / SEF / analysis was used for examine the EEG spectra. It was observed, that the clinical seizure induced, 3–5 sec sooner a typical frequency jumping-like oscillation in the spectra, than the seizure was cognized visually on the EEG. You could separate on time this typical frequency changing among the scalp derivations as well. This characteristic frequency oscillation has a valuable meaning to localize the seizure onset zone. The vigilance fluctuation, the interictal irritative EEG alterations and the tonic seizure periods have any significant jumping like frequency oscillation. Our results confirm, that the analysis of a broader EEG frequency territory, reflect a quite different internal dynamic of the EEG spectra than the conventional power spectra between 0.5–40 Hz.

p221

LESION, SEMIOLOGY, NETWORK

A Balogh¹, S Czirják², P Barsi³

¹St. Stephen Hospital, Neurology, Budapest, ²National Institute of Neurosurgery Budapest, ³Radlinqua KKT, Páty, Budapest

The brain tissue is not isodens in terms of spread of epileptic excitement. The symptomatology of partial seizures is organized in the affected brain structures. The direction of spread of the electric malfunction is influenced by many factors. The epileptogenic lesion the structural damages of the brain tissue sensitivity for epileptic excitement (the propensity of actual connecting-system) and the actual epileptic state. These factors all contribute to the organization of epileptic networks. The authors trace the electric events of interconnection and interaction of two epileptic networks by analyzing intensive video EEG monitoring results of an epilepsy patient operated for multiple dysgenesis.

p223

PREVALENCE, PATTERNS, AND RISK FACTORS FOR HEADACHE IN BRAZILIAN EPILEPTIC PATIENTS

M Bianchin, R Londero, A Dal-Pizzol, J Bragatti, C Torres,

J Bohn-Assmann

Division of Neurology, Hospital De Clinicas De Porto Alegre, Brazil

Rationale: An association between epilepsy and headache has long been reported. Most of these studies have been conducted developed countries. Headaches prevalence might be influenced not only by physiopathological factors, but also by socioeconomic variables. One third of epileptic patients are living in developing countries, places were socioeconomic factors differ from developed world. In this population, clinical characteristics of headache in epileptic patients have been hardly studied.

Method: Cross-sectional study of prevalence, patterns, and risk factors for headache in 138 consecutive epileptic patients selected in our outpati-

ent clinic. The patients were evaluated for clinical characteristics of epilepsy and headache and electrophysiological and neuroimaging variables were reviewed. Logistic regression was used to evaluate independent risk factors.

Results: Mean age of patients was 43.0 years old (\pm SD 14.1), being 52% of them female. Generalized seizures and partial seizures occurred in 13.0% and 87.0% (63.0% temporal, 13.8% frontal, and 10.1% posterior cortex), respectively. Headache was observed in 79.0% of patients (59% migraine, 19% tensional, 31% other). Age, time of epilepsy, age of epilepsy onset, education time, type of epilepsy (focal versus generalized), seizure control, familiar history of epilepsy, did not correlate with headache in these patients. Being a woman ($p=0.048$; corrected OR=2.5; 95% C.I.=1.0–6.1) and positive familiar history for migraine ($p<0.0001$; corrected O.R.=11.6; 95% C.I.=2.6–51.5) were independent risk factors for headache in epilepsy.

Conclusion: We observed higher headache prevalence in our patients than previously reported. Being a woman and having positive familiar history for migraine were independent risk factor for headache in our epileptic patients.

p224

THE DOSE RESPONSE RELATIONSHIP OF CARISBAMATE AS AN ADJUNCTIVE TREATMENT FOR PARTIAL ONSET SEIZURES BASED ON PHARMACOKINETIC/PHARMACODYNAMIC MODELING OF 3 RANDOMIZED, PLACEBO-CONTROLLED TRIALS

E Fought¹, M Sperling², F De Ridder³, J Schmitt⁴, H Kimko⁴, G Novak⁴

¹University of Alabama Epilepsy Center, Birmingham, AL, USA,

²Thomas Jefferson University, Philadelphia, PA, USA, ³Johnson

& Johnson Pharmaceutical Research & Development, Division

of Janssen Pharmaceutica, N.V., Beerse, Belgium, ⁴Johnson &

Johnson Pharmaceutical Research & Development, LLC, Raritan,

NJ, USA

Purpose: To investigate the dose response relationship of carisbamate, a novel neuromodulator, as an adjunctive treatment for partial onset seizures (POS) in 3 large clinical trials using a pharmacokinetic/pharmacodynamic (PK/PD) model.

Method: Data from 3 randomized, placebo-controlled, double-blind clinical trials with fixed dosages of 200 and 400mg/day (Studies 1 and 2 [S1 and S2, respectively]) or 100, 300, 800 and 1600mg/day (Study 3, [S3]), were used to create a PK/PD model relating the percent reduction of POS frequency to steady-state trough plasma concentrations. A population PK model derived from a multitude of PK measurements was utilized to model trough plasma levels.

Results: Most patients completed the studies (S1, 93%; S2, 94%; S3, 82%). Randomized patients had a high baseline seizure-frequency and received 2 concomitant antiepileptic drugs (AEDs); 51% 65% of patients were concomitantly taking enzyme-inducing AEDs, most commonly carbamazepine. Carisbamate was shown to have dose-linear PK. Enzyme-inducing AEDs were the most important factor affecting carisbamate exposure, resulting in a reduction of about 40%. A statistically significant seizure rate reduction versus placebo was observed for dosages of ≥ 300 mg/day in S1 and 400mg/day in S3, but not in S2. PK/PD modeling based on all 3 studies demonstrated a consistent and significant exposure- and dose-response in the reduction of POS across the dose range from 300–1600 mg/day. Carisbamate showed excellent tolerability with limited cognitive and behavioral/psychiatric side effects.

Conclusions: PK/PD modeling established a dose-relationship of carisbamate as adjunctive treatment of POS, showing effectiveness at exposure levels reached with doses above 300–400mg/day.

Epilepsia, 50(Suppl. 10):1–182, 2009
doi: 10.1111/j.1528-1167.2009.02320.x

11.4. Anexo 2: Capítulo de Livro



medicamentos na prática clínica

Elvino Barros
Helena M. T. Barros
e colaboradores



Maurício Schüller Nin. Farmacêutico. Mestre em Ciências Médicas pela UFCSPA. Doutorando em Ciências da Saúde pela UFCSPA.

Patrícia R. Pereira. Médica Infectologista do Hospital Divina Providência, do Hospital Bruno Born e do Hospital da UNIMED.

Pedro Dornelles Picon. Doutor em Medicina pela UFRGS. Pesquisador do Hospital Sanatório Partenon, SES/RS.

Pedro Lima Vieira. Acadêmico da Faculdade de Medicina da UFRGS. Bolsista de extensão pela UFRGS.

Pedro Schestatsky. Médico Contratado da Unidade de EMG e Potenciais Evocados do Serviço de Neurologia do HCPA. Coordenador do Ambulatório de Doenças Neuromusculares do HCPA. *Fellowship* em Neurofisiologia Clínica pela Universidade de Barcelona.

Rafael Mendonça da Silva Chakr. Médico Reumatologista. Mestrando em Reumatologia pela UFRGS.

Raquel Scherer de Fraga. Médica Gastroenterologista. Coordenadora do Programa de Residência Médica em Gastroenterologia do Hospital da Cidade de Passo Fundo. Doutoranda em Gastroenterologia pela UFRGS.

Renata Gomes Londero. Neurologista. Membro efetivo da Academia Brasileira de Neurologia. Professora dos Cursos de Medicina e Fonoaudiologia da ULBRA. Mestranda em Clínica Médica pela UFRGS.

Renata Heck. Médica Residente do Serviço de Dermatologia do HCPA.

Ricardo Machado Xavier. Professor do Departamento de Medicina Interna da Faculdade de Medicina da UFRGS. Chefe do Serviço de Reumatologia do HCPA.

Rogério Friedman. Professor Adjunto do Departamento de Medicina Interna da UFRGS e do Serviço de Endocrinologia do HCPA. Doutor em Clínica Médica pela UFRGS.

Rosane Bossle Bernardi. Médica Neurologista e Neuropediatra. Mestre em Farmacologia Básica e Clínica pela UFCSPA. Professora Assistente de Farmacologia da UFCSPA.

Rosane Gomez. Professora de Farmacologia da UFCSPA.

Rosângela Munhoz Montenegro. Médica Nefrologista do HCPA. Doutora em Medicina pela Universidade de Córdoba, Espanha.

Rosi Plotnik. Médica Rotineira da UTI do Hospital São José – Complexo Hospitalar Santa Casa. Médica Plantonista do HCPA. Componente do Board do Curso de Imersão em Terapia Intensiva Neurológica.

Sandra Silveiro. Professora Associada do Departamento de Medicina Interna da UFRGS.

Simone Fernandes. Psicóloga. Mestre em Ciências da Saúde pela UFCSPA.

Simone Magagnin Wajner. Médica formada pela UFRGS. Residência em Clínica Geral. Mestre em Endocrinologia pela UFRGS. Doutoranda em Endocrinologia pela UFRGS.

Tatiana F. Eyff. Médica Graduada pela UFRGS.

ANTIMIGRANOSOS

Renata Gomes Londero
José Eduardo de Paula Lima
Marino Muxfeldt Bianchin
Marcelo Eduardo Bigal



Enxaqueca, ou migrânea, refere-se a uma cefaleia primária (causada por disfunção neurológica), de natureza genética, caracterizada por episódios intermitentes de cefaleia (frequentemente unilateral, pulsátil e severa) e sintomas associados (fotofobia, fonofobia, náuseas e vômitos). O termo migrânea (*migraine*, na língua inglesa) deriva do árabe e foi traduzido para o grego como hemicrania (significando literalmente “metade do crânio”), muito embora a migrânea seja frequentemente bilateral.

As duas formas mais comuns são a migrânea sem aura e a migrânea com aura. Migrânea com aura acontece em 20 a 30% dos indivíduos. Define-se aura como manifestações neurológicas focais completamente reversíveis – geralmente visuais, sensitivas, de linguagem ou motoras – que precedem ou acompanham o episódio de dor. Além das fases de aura (presente em alguns indivíduos) e cefaleia, há quem apresente sintomas premonitórios e prodrômicos, como fadiga, alteração do apetite, dificuldade de concentração, rigidez de nuca, alteração do humor, diarreia e constipação. Cerca de 3% dos indivíduos com migrânea episódica progridem para migrânea crônica em um ano, passando a ter cefaleia em mais de 15 dias por mês.

A migrânea é bastante prevalente, recorrente e muitas vezes incapacitante. A prevalência é influenciada por fatores como sexo (três vezes mais comuns em mulheres do que em homens), idade (pico de prevalência entre 20 e 45 anos), raça (mais comuns em brancos, intermediária em negros e menor prevalência em asiáticos) e nível socioeconômico (inversamente relacionada ao rendimento familiar). Na infância (prevalência anual em torno de 6%), a migrânea é discretamente mais comum em meninos do que em meninas. Após a puberdade, muito embora a prevalência seja significativamente alta em homens (6% – doença neurológica mais comum em homens), a prevalência em mulheres chega a 18% (pico próximo a 25% entre 25 e 55 anos).

O diagnóstico é clínico e baseado nos critérios da Classificação Internacional de Cefaleias, apresentados no Quadro 41.1.

Sucintamente, a migrânea deve ser entendida como uma disfunção do cérebro. Abundante evidência sugere que a migrânea é uma doença familiar, com clara base genética. Para algumas formas incomuns de migrânea, como a migrânea hemiplégica familiar, genes já foram identificados. Esses genes codificam disfunções iônicas (Ca^{2+} , Na^+) na forma de canalopatias.

O primeiro evento neurológico da migrânea ainda é motivo de debate. Depressão cortical da atividade cerebral (depressão cortical alastrante) justifica a aura e a suscetibilidade a deflagradores, e, para muitos, é o primei-