

ELCIO JULIATO PIOVESAN

**BLOQUEIO ANESTÉSICO DO NERVO OCCIPITAL
MAIOR NA PROFILAXIA DA MIGRÂNEA**

Dissertação apresentada como requisito parcial à obtenção do grau de Mestre em Medicina interna do Departamento de Clínica Médica do Setor de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Paraná.

Orientador: Prof. Dr. Lineu César Werneck

CURITIBA

1999



Ministério da Educação e do Desporto
Universidade Federal do Paraná
CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA INTERNA
=MESTRADO=

PARECER

Parecer Conjunto dos Professores Dr. Maurice Vincent, Dr. Sérgio Monteiro de Almeida e Dr. Lineu César Werneck sobre a Dissertação de Mestrado em Medicina Interna da Universidade Federal do Paraná, elaborada pelo Dr. Élcio Juliato Piovesan, intitulada “BLOQUEIO ANESTÉSICO DO NERVO OCCIPITAL MAIOR NA PROFILAXIA DA MIGRÂNEA”.

A Banca Examinadora considerou que o Dr. Élcio Juliato Piovesan, apresentou trabalho adequado para Dissertação de Mestrado e o defendeu com segurança e propriedade nas arguições que lhe foram feitas, atribuindo-lhe **Conceito “A”**, correspondente ao **Grau “ 10 ”** sendo pois unanimemente recomendado à Universidade Federal do Paraná que lhe seja concedido o título de **Mestre em Medicina Interna** e a publicação da Dissertação em veículo de divulgação conveniente, depois de incorporadas as sugestões apresentadas no decurso das arguições.

Com Louros

Curitiba, 14 de junho de 1999.

Prof. Dr. Maurice Vincent

Prof. Dr. Sérgio Monteiro de Almeida

Prof. Dr. Lineu César Werneck

Dedico este trabalho

A todos os pacientes, que sempre foram a fonte de inspiração para novas
conquistas científicas.

AGRADECIMENTOS

Agradeço,

Aos meus pais e irmãs, pela formação do meu carácter.

À minha esposa, pelo seu carinho e apoio.

Ao laboratório Libb's, pela doação do aparelho de algômetro, bem como pelo fornecimento de amostras de sumatriptano.

A todos os funcionários do Serviço de Farmácia do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná, em especial à Sra. Izis Glae Bail Kaliski, sem os quais a manipulação e o preparo dos fármacos envolvidos neste protocolo de estudos não teriam sido possíveis.

A todos os funcionários do ambulatório de cefaléias do Hospital de Clínicas.

A todos os funcionários da biblioteca da Universidade Federal do Paraná, Hospital de Clínicas.

Aos acadêmicos: Claudio Tatsui e Marcos Christiano Lange, que me auxiliaram diretamente em todos os momentos da realização deste estudo.

Ào Dr. Pedro André Kowacs, pelas sugestões e críticas.

Ao Prof. Dr. Maurice Vincent, pelas suas críticas e sugestões.

Ao Prof. Dr. Lineu César Werneck, pela oportunidade de tomar-me um neurologista, pelo apoio e orientação.

SUMÁRIO

LISTA DE TABELAS	viii
LISTA DE QUADROS	viii
RESUMO	xi
ABSTRACT	xii
INTRODUÇÃO	1
1 OBJETIVO	4
2 REVISÃO DA LITERATURA	6
2.1 Fisiologia da nocicepção	7
2.1.1 Mecanismos periféricos da nocicepção	7
2.1.2 Mecanismos centrais da nocicepção	14
2.1.3 Modulação nociceptiva pela serotonina	20
2.2 Mecanismos de inibição nociceptiva	20
2.2.1 Inibição periférica	20
2.2.2 Inibição central	21
2.3 Mecanismos de excitação nociceptiva	22
2.3.1 Codificação de regiões sensoriais específicas na modulação da percepção e da intensidade dolorosa	26
2.4 Manipulação nociceptiva medicamentosa	28
2.5 Evidências recentes para etiologia da migrânea	32
2.6 Prevalência da migrânea	33
2.7 Aspectos clínicos	34
2.8 Tratamento da migrânea	37
2.8.1 Tratamento abortivo	38
2.8.2 Tratamento profilático	40
3. CASUÍSTICA E MÉTODO	43
3.1 Casuística	44
3.1.1 Critérios de seleção	44
3.1.1.1 Grupo de pacientes	44

3.1.2 Características da população	46
3.1.2.1 Grupo controle da algometria	47
3.2 Métodos	49
3.2.1 Considerações gerais..	49
3.2.2 Estratégia para o delineamento de pesquisa	50
3.2.2.1 Estratégia para anamnese e exame físico na primeira consulta	50
3.2.2.2 Estratégia para desintoxicação medicamentosa (período “run in”)	55
3.2.2.3 Estratégia para avaliação clínica no período “run in”	56
3.2.2.4 Estratégia para reavaliação após período “run in”	57
3.2.3 Parâmetros objetivos de avaliação clínica (algometria)	58
3.2.3.1 Funcionamento do aparelho	59
3.2.3.2 Técnica para realização do exame	60
3.2.4 Estratégia do sorteio para infiltração	62
3.2.4.1 Estratégia utilizada para preparo dos medicamentos e e características farmacológicas	62
3.2.5 Estratégia para o posicionamento do paciente durante a infiltração do nervo occipital maior	63
3.2.6 Estratégia para localização do ponto a ser infiltrado	64
3.2.7 Estratégia de infiltração do nervo	64
3.2.8 Estratégia clínica para o período de “washout”	66
3.2.9 Estratégia para a segunda infiltração	66
3.2.10 Estratégia para a avaliação final	67
3.2.11 Estratégia para o delineamento do primeiro período do “follow up”	68
3.2.12 Estratégia de avaliação (“follow up” de 30 dias)	68
3.2.13 Estratégia de avaliação (“follow up” de 90 dias)	69
3.2.14 Metodologia estatística	70

5. DISCUSSÃO	97
5.1 O bloqueio do nervo occipital maior altera o comportamento algico de pacientes portadores de migrânea sem aura	98
5.1.1 Número de crises	99
5.1.2 Duração das crises	100
5.1.3 Intensidade	101
6. CONCLUSÕES	107
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	109
ANEXOS	127
Anexo 1 – Critérios Diagnósticos para Migrânea sem Aura propostos pelo Comitê de Classificação das Cefaléias da Sociedade Internacional de Cefaléias	128
Anexo 2 – Critérios diagnósticos para cefaléia cervicogênica propostos por Sjaastad e colaboradores	129
Anexo 3 – Autorização do Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná	130
Anexo 4 – Delineamento de pesquisa	131
Anexo 5 – Termo de Consentimento Informado	132
Anexo 6 – Exame de mobilidade cervical	133
Anexo 7 – Sinal do pinçar e rolar	134
Anexo 8 – Escala visual de 10 centímetros	135
Anexo 9 – Ficha de avaliação da escala visual da dor (VSA)	136
Anexo 10 – Desenho do aparelho	137
Anexo 11 – Localização anatômica dos pontos a serem estimulados pela algometria	138
Anexo 12 – Visualização anatômica dos pontos a serem estimulados ...	139
Anexo 13 – Técnica de calibração	140

Anexo 14 – Ficha de avaliação algométrica	141
Anexo 15 – Posicionamento da cabeça para a infiltração	142
Anexo 16 – Ilustração mostrando localização anatômica do nervo occipital maior	143
Anexo 17 – Técnica de infiltração	145

LISTA DE TABELAS

1	Número de crises em relação à intensidade da dor grupo (BP-SF)	78
2	Número de crises em relação à intensidade da dor grupo (SF-BP)	81
3	Duração da dor em relação aos procedimentos, na abertura do protocolo	84
4	Intensidade da dor em relação aos procedimentos, na abertura do protocolo	87

LISTA DE QUADROS

1	Sexo e idade dos grupos controle e estudo	47
2	Sexo e idade do grupo estudo em relação à abertura do protocolo..	72
3	Estatística descritiva da avaliação algométrica do grupo de estudo na abertura do protocolo – grupo (BP-SF)	73
4	Estatística descritiva da avaliação algométrica do grupo de estudo na abertura do protocolo – grupo (SF-BP)	74
5	Estatística descritiva da avaliação algométrica do grupo controle	75

6	Estatística descritiva da escala visual do grupo (BP-SF) antes da primeira infiltração para 20 pacientes estudados com 73 crises	76
7	Estatística descritiva da escala visual do grupo (BP-SF) após a primeira infiltração para os 16 pacientes estudados com 51 crises	76
8	Estatística descritiva da escala visual do grupo (BP-SF) após a segunda infiltração para os 18 pacientes estudados com 44 crises	77
9	Estatística descritiva da escala visual do grupo (SF-BP) antes da primeira infiltração para os 17 pacientes estudados com 62 crises	79
10	Estatística descritiva da escala visual do grupo (SF-BP) após a primeira infiltração para os 15 pacientes estudados com 42 crises	80
11	Estatística descritiva da escala visual do grupo (SF-BP) após a segunda infiltração para os 11 pacientes estudados com 28 crises	80
12	Evolução dos pacientes na abertura do protocolo – Antes da primeira infiltração versus após a primeira infiltração	83
13	Evolução dos pacientes na abertura do protocolo – após a primeira infiltração versus após a segunda infiltração	83
14	Resultado dos testes aplicados na comparação dos dados da avaliação algométrica do grupo controle com o grupo estudo (fase “run in”)	89
15	Resultado dos testes aplicados na comparação dos dados da avaliação algométrica do grupo de estudo em relação à abertura do protocolo grupo (BP-SF) versus (SF-BP)	91
16	Resultado dos testes aplicados na comparação dos dados da avaliação da escala visual do grupo de estudo (BP-SF), nos três momentos dois a dois.....	92
17	Resultado dos testes aplicados na comparação dos dados da avaliação da escala visual do grupo de estudo (SF-BP), nos três momentos dois a dois.....	92

18	Resultado dos testes aplicados na comparação dos dados da avaliação da escala visual entre os grupos (BP-SF) versus (SF-BP)	93
19	“Follow up” dos pacientes	95

LISTA DE ABREVIATURAS

BP	- Bupivacaína.
CCA	- Córtex do Cíngulo Anterior.
CDNI	- Controle Difuso Inibitório Natural.
CCP	- Córtex do Cíngulo Posterior.
CGRP	- Peptídeo Geneticamente Relacionado com a Calcitonina.
CVB	- Complexo Ventro Basal.
ET	- Endotelina.
IHS	- International Headache Society.
MBL	- Mecanorreceptores de Baixo Limiars.
MDLA	- Mecanorreceptores Dinâmicos de Longo Alcance.
NE	- Nociceptores Específicos.
NMDA	- N-metil-D-aspartato.
NMR	- Núcleo Magno da Rafe.
NOM	- Nervo Occipital Maior.
NP	- Núcleo do grupo Posterior.
NSO	- Nervo Supra-Orbital.
NY	- Neuropeptídeo Y.
ON	- Óxido Nítrico.
RMF	- Ressonância Magnética Funcional.
SCPA	- Substância Cinzenta Periaquedutal.
SCPV	- Substância Cinzenta Periventricular.
SD	- Depressão Alastrante Neocortical.
SNC	- Sistema Nervoso Central.
SP	- Substância P.
5-HT	- Serotonina.
TEP	- Tomografia com Emissão de Pósitrons.
VIP	- Peptídeo Vaso Intestinal.

RESUMO

A migrânea envolve em sua fisiopatologia um grande número de estruturas encefálicas, sendo o nervo trigêmeo (NT) uma das principais. Com o objetivo de determinar uma possível influência do nervo occipital maior (NOM) sobre o comportamento da migrânea, foram estudados 37 pacientes com esta patologia. Utilizando-se de um estudo duplo cego "cross-over", submeteram-se os pacientes à infiltração do NOM com bupivacaína 0,5% (BP) e soro fisiológico 0,9% (SF). Os efeitos clínicos foram avaliados: subjetivamente, pela escala visual analógica da dor, determinando-se o número, duração e intensidade das crises; objetivamente, pela determinação dos limiares de percepção dolorosa (algometria) sobre o NOM e ramos do NT. As avaliações ocorreram antes da primeira, após a primeira e após a segunda infiltração. Os resultados algométricos não apresentaram diferenças estatisticamente significativas entre o grupo que iniciou o estudo com SF e após passou a utilizar BP (SF-BP) e o grupo que iniciou com BP e após passou a utilizar SF (BP-SF). No grupo (BP-SF): o número de crises, a duração e a intensidade não se alteraram após a primeira infiltração; após a segunda infiltração o número das crises não se alterou, porém a duração e a intensidade reduziram-se ($p=0,029$) e ($p=0,035$). No grupo (SF-BP): o número, a duração e a intensidade das crises não se alteraram após a primeira infiltração; após a segunda infiltração o número e a intensidade das crises não se alteraram, porém a duração das crises reduziu-se ($p=0,015$). A comparação entre os grupos (BP-SF) e (SF-BP) mostrou que: o número de crises e a duração nos períodos antes e após a primeira infiltração e após a segunda infiltração não apresentaram diferenças estatisticamente significativas; a intensidade das crises foi menor no grupo (BP-SF) somente após a Segunda infiltração ($p=0,020$), nos demais momentos não se observaram diferenças entre os grupos. Concluiu-se que o bloqueio anestésico com BP sobre o NOM não altera o número e a duração das crises, porém promove uma redução em sua intensidade após 60 dias da infiltração. Os resultados aqui apresentados sugerem que o NOM participa na modulação nociceptiva craniana durante as crises de migrânea sem aura.

ABSTRACT

Migraine comprises a great many encephalic structures in its physio-pathology, with the trigeminal nerve (TN) type being one of the main ones. For the purpose of determining a possible influence of the greater occipital nerve on migraine behavior, 37 patients who showed this pathology were studied. Using a double blind "cross over" group and submitting those patients to a GON infiltration with bupivacaina 0,5% (BP) and physiological serum 0,9%(PS), the clinical effects were evaluated: subjectively, through a pain analytical visual scale, determining the number of crises as well as their duration and intensity; objectively, by determining the threshold of pain perception (algometry) on the GON and TN branches. The evaluation was conducted before the first infiltration, after the first one and after the second one. The algometrical results didn't shown significant statistical differences between the group which initiated the study with PS and then started using (BP) (PS-BP) and the group which initiated with BP and then started using PS (BP-PS). In the (BP - PS) group the number, duration and intensity of the crises didn't change after the first infiltration; after the second one, the number of the crises didn't change, but their duration and intensity diminished ($p=0,029$) and ($p=0,035$). In the (PS - BP) group the number, duration and intensity of the crises didn't change after the first infiltration; after the second one, the number of the crises and their intensity didn't change, but the duration decreased ($p= 0,015$). The comparison between the two groups (BP-PS) and (PS-BP) has shown that: the number didn't and duration of the crises before and after the first infiltration and after the second one didn't show significant statistical differences; the intensity of the crises was lower in group (BP-PS) only after the second infiltration ($p=0,020$), in the other moments no differences have been observed between the groups. The conclusion is that the anesthetic blockage with BP on the GON doesn't change the number of crises and their duration, but it does provokes an intensity reduction after 60 days from the infiltration. The results shown here suggest that GON participates in the cranial nociceptive modulation during crises of migraine without aura.

INTRODUÇÃO

A sobrevivência da espécie humana e sua conseqüente evolução ocorrem graças a uma grande capacidade de adaptação do homem ao meio ambiente e à superação sobre seus predadores naturais. Desde o início, o cérebro adquiriu função primordial nestes processos, desenvolvendo estruturas específicas, designadas como sistema nociceptivo. Este sistema é capaz de colocar imediatamente o organismo em alerta contra os seus agentes agressores.

O sistema nociceptivo por meio de suas estruturas periféricas capta os estímulos nocivos externos e os transforma em impulsos elétricos que serão submetidos a interferências excitatórias ou inibitórias no decorrer do seu trajeto. Em resposta a estes potenciais de ação, específicos neuropeptídeos são produzidos, originando reações físicas e cognitivas contra o meio externo agressor.

Falhas nesse sistema podem transformar esses reflexos de defesa em sinais anômalos, que se perpetuam sobre específicas regiões nociceptivas originando sinais e sintomas dolorosos. Em um grupo de pacientes, denominados migranosos, estes sinais e sintomas apresentam um padrão temporal cíclico, intercalados a períodos assintomáticos e com algumas características genéticas [BLAU e Col., 1981; FERRARI e Col., 1995].

Apesar do crescente número de trabalhos científicos, os mecanismos fisiopatológicos da migrânea não foram adequadamente esclarecidos até o presente momento. Acredita-se, entretanto, que o nervo trigêmeo e suas conexões secundárias estejam diretamente envolvidos. Dentro desta complexa arquitetura

nociceptiva, novas descobertas trazem evidências da influência das raízes cervicais superiores sobre o nervo trigêmeo [GOADSBY e Col., 1997-A].

Buscando evidências clínicas da influência de raízes cervicais superiores sobre a modulação nociceptiva em portadores de migrânea, realizou-se bloqueio anestésico do nervo occipital maior, determinando, em estudo longitudinal, o seu comportamento algíco após este procedimento.

1- OBJETIVO

- 1) Determinar se o bloqueio anestésico do nervo occipital maior pode alterar o comportamento algico em pacientes portadores de migrânea.

2- REVISÃO DA LITERATURA

A dor é uma experiência vivenciada pela maioria dos seres humanos e, na sua forma aguda de manifestação, é fundamental para a preservação da integridade do indivíduo. Isto porque é um sintoma que alerta para a ocorrência de lesões no organismo. Quando crônica, entretanto, não tem este valor biológico e é uma importante causa de incapacidade.

Em condições normais, a informação sensorial é captada pelas estruturas do sistema nervoso periférico e transmitida para as unidades do sistema nervoso central onde é decodificada e interpretada. Mecanismos modulatórios sensibilizam ou suprimem a nocicepção em todas as estações onde ela é processada. À medida que ascende no neuroeixo, a redundância anatômica das vias sensitivas aumenta de modo significativo e a especificidade reduz-se. Mecanismos de convergência praticamente impossibilitam padrões somatotópicos [PIOVESAN e Col., 1998-A]. Os neurotransmissores excitatórios liberados na medula espinhal, pelos aferentes primários nociceptivos, sofrem influência central de sistemas neuronais excitatórios e inibitórios. É provável que, na dependência da modulação da nocicepção na medula espinhal, a informação nociceptiva seja ou não transferida dos neurônios de segunda ordem para os centros rostrais do neuroeixo [TEIXEIRA, 1998].

2.1 - FISILOGIA DA NOCICEPÇÃO

2.1.1. MECANISMOS PERIFÉRICOS DE NOCICEPÇÃO

O primeiro passo na seqüência dos eventos que originam o fenômeno sensitivo-doloroso é a transformação dos estímulos ambientais, físicos ou

químicos, em potenciais de ação, que das fibras nervosas periféricas, serão transferidos para o sistema nervoso central (SNC). A sensibilidade craniana inicia-se sobre neurônios aferentes primários, denominados nociceptores que se encontram distribuídos sobre as meninges, vasos intra e extracranianos, músculos, fáscias, articulações temporomandibulares e estruturas dentárias [MENSE e Col., 1993; PERL, 1996]. Os terminais nociceptores são formados por fibras aferentes de pequeno diâmetro, podendo ser fracamente mielinizadas (fibras do tipo A-delta) ou desmielinizadas (fibras do tipo C). Estudos de microscopia eletrônica mostram que as fibras relacionadas com a sensibilidade vascular intracerebral são predominantemente constituídas por axônios desmielinizados (fibras do tipo C) [LIU-CHEN e Col., 1986; DOSTROVSKY e Col., 1991].

Os axônios que constituem essas fibras são considerados parte de vias nervosas aferentes primárias, com seu corpo celular localizado nos gânglios sensitivos do trigêmeo e das raízes do segundo e terceiro seguimentos cervicais. Essas fibras emergem dos gânglios seguindo um curso glomerular e dividindo-se em ramos proximais e distais. Os ramos proximais agrupam-se e penetram na medula espinhal e no tronco cerebral (núcleo caudal do trigêmeo) [WALL e Col., 1971]. Os ramos distais formam as terminações livres, caracterizadas por uma delgada lâmina basal do citoplasma das células de Schwann, que constituem uma interface funcional, capaz de responder com secreções de neuropeptídeos após adequada estimulação elétrica (potenciais de membrana). Nesses locais encontram-se estruturas especializadas para campos receptivos, vesículas e mitocôndrias [HEPPELMANN e Col., 1990]. Os elementos constituintes das

vesículas encontradas nas “terminações livres” (neuropeptídeos) apresentam um interesse especial, visto que os mesmos caracterizam a origem ganglionar desta fibra.

Dentro das vesículas encontram-se neuropeptídeos que iniciam a transmissão sináptica da informação sensorial na direção do sistema nervoso central, ou interagem com substâncias vasorreguladoras presentes no sangue e ou no vaso, liberadas pelo endotélio, contribuindo desta forma para a regulação do tono vascular [VINCENT, 1998-A]. Dentre os neuropeptídeos contidos nas fibras de origem simpática no gânglio cervical superior, destacam-se a noradrenalina e o neuropeptídeo Y [UDDMAN e Col., 1989]. As fibras parassimpáticas, originadas no gânglio esfenopalatino, no gânglio ótico e no minigânglio da carótida interna, contêm acetil colina e peptídeo vaso intestinal (VIP) [EDVINSSON e Col., 1989]. Ambas as fibras, simpáticas e parassimpáticas, são capazes indiretamente de liberar o óxido nítrico (ON), considerado em alguns estudos como uma importante molécula algógena na migrânea [OLESEN e Col., 1995; LUNDBERG, 1996]. As fibras do tipo C, originadas do gânglio do trigêmeo, liberam substância P (SP), neurokinina A, peptídeo relacionado ao gene da calcitonina (CGRP), galanina e talvez colicistocinina [LIU-CHEN e Col., 1983; LIU-CHEN e Col., 1985; McCULLOCH e Col., 1986; SAITO e Col., 1987; SUZUKI, 1989;]. Após serem sintetizados pelo RNA mensageiro e por mecanismos ribossomais dentro das células ganglionares do trigêmeo, estes neuropeptídeos são transportados sob forma de vesículas até as terminações livres das fibras do tipo C [MOSKOWITZ, 1993]. Alguns dos neurotransmissores apresentam precursores similares e, muitos deles, estão presentes nas mesmas

vesículas das terminações nervosas. Aminoácidos e outras substâncias excitatórias com ação rápida são liberados juntamente com neuropeptídeos de ação lenta pelas mesmas fibras aferentes, difundindo-se facilmente no tecido nervoso e no líquido cefalorraquidiano, podendo atuar em pontos distantes daqueles em que foram liberados. A liberação de um neurotransmissor em detrimento de outro pode ser função da frequência dos potenciais de ação relacionado com a codificação do estímulo nociceptivo periférico. A atuação simultânea de neuropeptídeos e aminoácidos significa que pode haver especialização para a transmissão adequada em determinadas modalidades sensoriais.

A endotelina (ET) é um peptídeo produzido pelo endotélio vascular, sendo um potente vasoconstritor. Apresenta três diferentes isopeptídeos (ET₁, ET₂ e ET₃) que atuam em receptores distintos (ET_A, ET_B) [SAKURAI e Col., 1992]. Estes peptídeos não são secretados pelo sistema nervoso, porém são encontrados em altos níveis séricos durante as fases iniciais da migrânea, sendo a ET₁ e o receptor ET_A os mais envolvidos durante estas fases [GALLAI e Col., 1994; STAM e Col., 1995].

A inflamação neurogênica, não demonstrada em seres humanos durante crises de migrânea, ocorrerá a partir da liberação desses peptídeos. Para que aconteça esta secreção, potenciais de ação devem ocorrer sobre as terminações livres dos nociceptores primários, produzindo a despolarização dos seus terminais. Estes potenciais são originados a partir de estímulos externos nocivos (físicos ou químicos) ou por invasão de estímulos antidrômicos originados em outros nociceptores colaterais [DOSTROVSKY e Col., 1991]. O potencial de ação

produz alterações no equilíbrio entre as cargas elétrica intra e extracelulares, promovendo a abertura dos canais de cálcio da membrana nociceptiva [MOSKOWITZ e Col., 1983]. A entrada de cálcio para o interior das células (nociceptores) produz uma quebra no equilíbrio elétrico. Estas modificações elétricas permitem que os neuropeptídeos encontrados dentro das vesículas sejam secretados para o meio externo a partir de mecanismos de exocitose [ERULKAR, 1994].

Os axônios dos nociceptores originados do gânglio trigêmeo e dos gânglios das primeiras raízes dorsais cervicais superiores estão associados predominantemente com os vasos meníngeos [FEINDEL e Col., 1960; MOSKOWITZ, 1984;]. Os axônios trigeminais distribuem-se predominantemente para as artérias cerebrais anteriores, média e posteriores ipsilaterais, sendo que poucas fibras podem inervar vasos anteriores contralaterais [MOSKOWITZ e Col., 1993]. A densidade dos nociceptores é maior nas proximidade do círculo de Willis do que na convexidade cerebral. A artéria meníngea média recebe axônios somente da primeira divisão do trigêmeo, enquanto vasos da linha média, como o seio sagital superior, contêm axônios do gânglios do trigêmeo e do cervical superior [MAYBERG e Col., 1984]. Os corpos celulares dos aferentes sensoriais que inervam as estruturas da fossa posterior, e as artérias vertebrais e basilar, estão localizados nos gânglios de C₁ a C₃ [SAITO e Col., 1989]. A artéria basilar contém também axônios originados do gânglio do nervo vago superior e algumas fibras originadas nos gânglios trigeminais [KELLER e Col., 1985; ARBAB e Col., 1988]. A substância P e o peptídeo relacionado ao gene da calcitonina (CGRP) foram identificados em vesículas nas terminações livres de neurônios originados

de corpos celulares encontrados nos minigânglios satélites localizados sobre a artéria carótida dentro do seu canal, emitindo projeções para grandes artérias da piamáter [SUZUKI e Col., 1988]. Estas projeções conduzem informações para raízes dorsais dos segmentos $C_{1/2/3}$ e para o núcleo caudal do trigêmeo por meio de mecanismos de convergência. Os vasos sanguíneos da dura-máter são ricamente inervados por projeções trigeminais (através dos seus três ramos) e cervicais superiores, enquanto os vasos penetrantes possuem fraca inervação [FEINDEL e Col., 1960]. Evidências têm mostrado que um único axônio pode inervar mais de um vaso, como acontece nos vasos da pia e da dura-máter [O'CONNOR e Col., 1986].

Os neuropeptídeos secretados por essas fibras e sobre esses vasos irão agir nos receptores pós-sinápticos da camada muscular vascular. Na dura-máter a camada muscular lisa e as fibras perivasculares possuem receptores específicos para neuropeptídeos, não encontrados em nenhuma outra parte do organismo humano [CONNER e Col., 1989; BUZZI e Col., 1990]. A presença de uma população exclusiva de receptores específicos sobre os vasos sanguíneos cerebrais pode explicar porque as cefaléias (e não todas as dores vasculares) desenvolvem-se como consequência a certos estímulos externos. A ação das drogas antimigranosas sobre estes receptores explica porque somente as cefaléias primárias (notoriamente a migrânea) melhoram, enquanto outras dores vasculares periféricas não sofrem efeito algum. Estes receptores específicos, dependendo de suas características moleculares, são classificados em: $5HT_{1D}$, localizam-se preferencialmente sobre as terminações nervosas presinápticas e gânglio trigeminal [REBECK e Col., 1994]; $5-HT_{1B}$, expresso em altos níveis sobre a camada muscular dos vasos sanguíneos cerebrais [HAMEL e Col., 1993]. Os receptores $5HT_{(1B/1D)}$ não existem nos tecidos vasculares extracranianos inervados pelo sistema trigeminal [SAITO e Col., 1988; BUZZI e Col., 1990].

Os nociceptores são classificados, de acordo com os estímulos capazes de induzir neurotransmissão em: termo-mecânicos, químicos e polimodais inespecíficos. A sensibilização de um nociceptor poderá ocorrer dependendo das condições extrínsecas impostas ao mesmo, conforme exposto a seguir:

- a) ativação de receptores silenciosos. Estão relacionados com fibras do tipo C e são ativados durante a ocorrência de processos inflamatórios ou estímulos químicos potentes [LAMOTTE e Col., 1992];
- b) redução do limiar de geração de potenciais. Ocorre após a exposição a substâncias algiogênicas, como bradicinina, acetilcolina, prostaglandinas, histamina, serotonina, leucotrieno, tromboxana, fator de ativação plaquetária, radicais ácidos e íons potássio, liberados no ambiente tecidual a partir da destruição de mastócitos e outros leucócitos, de células endoteliais e de células traumatizadas [TEIXEIRA, 1998];
- c) ativação do sistema neurovegetativo simpático. Determina a liberação de noradrenalina e prostaglandinas nos tecidos que contribuem para sensibilizar os nociceptores [PIOVESAN e Col., 1998-B];
- d) sensibilização dos neurônios sediados nos gânglios sensitivos [TEIXEIRA, 1998];
- e) inflamação neurogênica. A substância P, a neurokinina A e B e o peptídeo relacionado ao gene da calcitonina (CGRP), entre outros, são liberados nos tecidos pelas terminações nervosas dos aferentes nociceptivos e interagem com elementos celulares envolvidos na inflamação, atraindo-os ou ativando-os, originando vasodilatação e processo inflamatório asséptico de origem neurogênica [TEIXEIRA, 1998].

Após adequada estimulação nociceptiva, o organismo produzirá alterações vasculares que poderiam estar ou não relacionadas com a inflamação neurogênica. Estímulos antidrômicos químicos aplicados sobre fibras desmielinizadas nociceptivas produzem liberação do CGRP (MARKOWITZ e Col., 1987), substância P e neurokinina A. Estes transmissores, após sua liberação no espaço sináptico, produzem uma cascata de eventos resultando na formação de microvilosidades endoteliais, vesículas endoteliais e vacúolos dentro das vênulas poscapilares da dura-máter, e determinam degranulação de mastócitos, agregação plaquetária e, finalmente, a vasodilatação, caracterizando a inflamação neurogênica asséptica da migrânea [DIMITRIADOU e Col., 1991; DIMITRIADOU e Col., 1992].

2.1.2. MECANISMOS CENTRAIS DA NOCICEPÇÃO

Se os segmentos distais dos nociceptores são considerados estruturas especializadas na captação nociceptiva, os segmentos proximais são os responsáveis pelo início da transmissão desta informação na direção do sistema nervoso central. A transmissão ocorrerá a partir de estímulos sobre neurônios nociceptivos secundários, localizados no núcleo do trigêmeo e nos segmentos cervicais respectivos. As informações nociceptivas irão organizar-se somatotopicamente sobre os neurônios de segunda ordem dependendo da origem do estímulo. Informações viscerais ativam neurônios dentro das lâminas I, V, VII e X do cordão espinhal (primeiro, segundo e terceiro segmentos cervicais), que por sua vez ativam os nociceptores somáticos das lâminas I, II e V. Estímulos

sobre a artéria meníngea média ativam neurônios dentro das lâminas I e V, como também unidades dentro das lâminas III e IV do núcleo caudal do trigêmeo [DAVIS e Col., 1988]. Os neurônios nociceptivos localizados dentro da lâmina II (substância gelatinosa) são considerados os de maior relevância como intermediários secundários para a inervação aferente visceral [MOSKOWITZ, 1991]. Neste local o nervo trigêmeo e as raízes dorsais cervicais superiores mantêm uma estreita relação anatômica, com particular interesse clínico e fisiológico nas síndromes dolorosas hemicranianas, devido à provável convergência destas fibras, especificamente ao nível do núcleo caudal do trigêmeo e da região dorsolateral do cordão cervical superior [SESSLE, 1987; ANGUS-LEPPAN e Col., 1992]. Nestes locais encontram-se diferentes tipos de neurônios, que conforme a sua habilidade discriminativa nociceptiva podem ser classificados em: a) Mecanoreceptores de Baixo Limiar (MBL); b) Mecanoreceptores Dinâmicos de Longo Alcance (MDLA) e c) Nociceptores Específicos (NE) [SESSLE e Col., 1986]. Ambos os neurônios, MBL e MDLA, respondem a estímulos tácteis leves, porém somente o MDLA tem a capacidade de se adaptar ao aumento progressivo dos estímulos mecânicos sobre os nociceptores. Os nociceptores NE e MDLA predominam na lâmina I,II,V e VI do núcleo caudal do trigêmeo. Entretanto, muito deles projetam-se diretamente para o tálamo posterior (para os neurônios de terceira ordem) [SESSLE, 1987]. Os MDLA terminam nas lâminas III e VI do núcleo caudal do trigêmeo, porção mais rostral do complexo nociceptivo do trigêmeo [HENRY e Col., 1980].

Estudos recentes têm tornado a idéia de convergência no tronco cerebral mais atrativa, porém alguns mecanismos fisiológicos não podem ser facilmente

explicados somente por esses fenômenos. As fibras trigeminais e cervicais podem confluir para um único neurônio ao nível do núcleo caudal do trigêmeo, produzindo desta maneira uma convergência nociceptiva. Acredita-se que somente 21% dos neurônios secundários, MDLA e NE, não apresentem convergências de fibras axônais [PRICE e Col., 1977]. Estímulos sobre a artéria cerebral média em ratos têm mostrado uma atividade metabólica de neurônios do trigêmeo dentro do seu núcleo caudal e uma atividade inesperada das células caudais do segundo segmento do cordão espinhal [ARBAB e Col., 1988]. Estímulos elétricos ou mecânicos sobre o seio sagital superior em gatos ativam células caudais do corno dorsal do segundo segmento cervical (C₂) [KAUBE e Col., 1992; GOADSBY e Col., 1996; HOSKIN e Col., 1996]. Similarmente, estímulos elétricos sobre o seio sagital superior em macacos também induzem a um aumento da atividade metabólica em células do corno dorsal caudal de C₂ [GOADSBY e Col., 1997-B]. Esses estudos mostram que a inervação de ambas as cavidades cranianas anterior e posterior convergem para o núcleo caudal do trigêmeo e para o corno dorsal de C_{1/2} [GOADSBY e Col., 1997-A].

O nervo occipital maior (NOM), quando estimulado, originará dor no seu território e sobre outros não inervados pelo mesmo, sendo dentre eles o primeiro ramo do trigêmeo o mais acometido, demonstrando clinicamente os mecanismos de convergência [SJAASTAD e Col., 1986; PFAFFENRATH e Col., 1987; PIOVESAN e Col., 1998-A]. Por outro lado, esta mesma dor pode ser evitada por meio do bloqueio anestésico ou pela neurolise do NOM [CAPUTI e Col., 1994]. Acredita-se que esses achados semiológicos, denominados de “fenômenos de Kerr”, sejam decorrentes da convergência das três primeiras raízes cervicais superiores em

direção ao núcleo caudal do trigêmeo [KERR, 1961]. Estudos recentes mostraram o alívio de dores em região periorbitária, desencadeadas pela compressão do NOM, após o bloqueio sobre este nervo [BRIAN e Col., 1995].

Estudos clínicos experimentais, em seres humanos, que foram submetidos à infiltração do NOM com bupivacaína 0,5% ou com água destilada mostraram: a) pacientes submetidos à infiltração com água destilada apresentavam sintomas algícos localizados sobre o território do NOM com propagação para o primeiro ramo do trigêmeo 30 segundos após a infiltração, sendo os sintomas algícos considerados intensos (100mm na escala visual analógica para dor); b) pacientes submetidos a bupivacaína apresentaram sintomas dolorosos de curta duração, limitados ao território do NOM seguidos de hipoestesia dos mesmos. O estudo demonstra a presença, em seres humanos, dos mecanismos de convergência do nervo occipital maior (ramo das raízes cervicais superiores) em direção nociceptiva ao primeiro ramo do trigêmeo [PIOVESAN EJ, KOWACS PA, TATSUI C, LANGE M, RIBAS L, WERNECK LC, submetido a publicação, 1999].

A grande parte dos estudos experimentais em cobaias, envolvendo mecanismos de convergência, foi realizada com a utilização de 2-deoxyglucose, nos quais a atividade metabólica para esta substância foi quantificada nas células trigeminais do núcleo caudal e no segmento dorsal cervical alto. Interpreta-se como convergência um aumento da atividade metabólica em ambos os segmentos (cervical e trigeminal) após o estímulo de apenas um grupo de fibras nociceptivas, cervical ou trigeminal [GOADSBY e Col., 1991]. Entretanto, é possível que as aferências encefálicas, trigeminal e cervical, permaneçam funcionalmente específicas e organizadas até chegar no tálamo. Esta teoria, "ainda não

comprovada experimentalmente”, fundamenta-se nos conceitos de que os achados até então observados mediante técnicas envolvendo o 2-deoxyglucose caracterizam uma perturbação do metabolismo (trigeminal e cervical), não especificamente excitatória (mecanismos de convergência), porém podem caracterizar uma resposta reacional contralateral inibitória de um dos sistemas em direção ao outro. É possível que existam vias inibitórias, porém necessariamente envolvem neurônios de segunda ordem e principalmente interneurônios [GOADSBY e Col., 1997-A]. A utilização do termo “**sistema trigeminocervical**” após esses recentes estudos torna-se fundamental para a compreensão da fisiopatologia da migrânea.

Os nociceptores responsáveis pelas aferências que chegam a esses diferentes núcleos sensitivos de segunda ordem apresentam mecanismos moleculares particulares de ativação. Impulsos originados a partir dessas fibras produzem eventos sinápticos lentos e conseqüente somação temporal pela ativação via N-metil-D-aspartato (NMDA) sobre estes seus receptores, o que permite a amplificação e o prolongamento contínuo das informações nociceptivas. Esta somação lenta temporal produz um estado de hiperexcitabilidade central conhecido como mecanismos de “wind up” [DAVIES e Col., 1987]. A estimulação periférica das fibras nociceptivas (fibras do tipo C) induzem a produção de neurotransmissores periféricos dentro do cordão espinhal, contribuindo para a transmissão, modulação e modificações das mensagens nociceptivas [DICKENSON, 1995]. Estes múltiplos neurotransmissores e neuromoduladores são responsáveis pela indução e perpetuação do aumento de respostas dos

neurônios do corno dorsal (mecanismos de “wind up”), após repetitivos estímulos periféricos.

Os receptores NMDA medeiam, pós-sinapticamente, a despolarização das fibras do tipo C, que produzem ativação do cordão espinhal em ratos, e controlam a liberação de substância P nas lâminas I e II do corno dorsal espinhal cervical [NAGY e Col., 1996; MARVIZÒN e Col., 1997]. A ativação dos receptores NMDA produz também estímulos sobre os neurônios excitatórios nociceptivos Trigeminal-talâmicos que medeiam a nocicepção dentro do núcleo caudal do trigêmeo [WANG e Col., 1996]. Após os receptores de NMDA serem acionados, os mesmos serão os responsáveis pela mobilização dos íons magnésio por seus canais [NOWAK e Col., 1984]. Isto produz um influxo de íons cálcio e sódio e um efluxo de íons potássio, promovendo desta maneira a despolarização e hiperexcitabilidade neuronal [YU e Col., 1999].

A transmissão das informações nociceptivas da medula espinhal e do tronco cerebral para as estruturas encefálicas é realizada mediante os tratos espinotalâmicos, Espinoreticulares, espinomesencefálicos, espinocervical, pós-sináptico do funículo posterior e tratos intracomuais. A região do tálamo responsável pelo maior contingente de aferentes é o complexo ventro-basal (CVB), ou núcleo ventro posterior, o núcleo do grupo posterior (NP) e finalmente por uma parte do tálamo médio. Alguns estudos têm mostrado que na região CVB do tálamo um grande número de nociceptores NE e o MDLA é encontrado, enquanto alguns dos nociceptores NS e MDLA projetam-se diretamente para o córtex cerebral nas regiões S1 (áreas 1 e 3b) [YOKOTA, 1985; WILLIS, 1985].

Outras informações do trigêmeo chegam a estas regiões após passarem pelas estações intermediárias do tálamo [SESSLE, 1987; IWATA e Col., 1990].

2.1.3. MODULAÇÃO NOCICEPTIVA PELA SEROTONINA

A serotonina (5-HT) tem sido implicada na gênese da migrânea há vários anos [FERRARI e Col., 1993]. As fibras contendo serotonina são numerosas ao redor dos vasos sangüíneos da piamáter, muitas vezes originando-se do núcleo da rafe dorsal e medial do tronco cerebral, enquanto outras vêm do gânglio cervical superior [VERHOFSTAD e Col.,1981; MARCO e Col., 1985]. Os receptores para 5-HT são separados em grupos de 1 até 7 [HOYER e Col., 1994]. O receptores da família 1 são separados em 5 subtipos (A,B,D,E e F). Por sua vez, o receptor 5-HT_{1D} é classificado em outros dois subtipos (5-HT_{1Da} presente pré-juncionalmente nas fibras sensitivas nervosas perivasculares e o 5-HT_{1Db} pós-juncionalmente no músculo liso muscular) [VERHOFSTAD e Col.,1981]. Baseado na estrutura molecular, o receptor 5-HT_{1Da} foi denominado de 5-HT_{1D}, enquanto o receptor 5-HT_{1Db} de 5-HT_{1B}. A ativação do receptor 5-HT_{1B} provoca vasoconstrição; já a ativação do receptor 5-HT_{1D} promove bloqueio da inflamação neurogênica [BUZZI e Col.,1990; VINCENT, 1998-A]. Os receptores relacionados com sítios de ação do sumatriptam podem ser encontrados também na córtex visual, frontal (camadas IV e V) e entorhinal, na substância negra, globo pálido, subículo, núcleo do trato solitário e núcleo caudal do trigêmeo [PASCUAL e Col., 1996].

2.2. MECANISMOS DE INIBIÇÃO NOCICEPTIVA

2.2.1. INIBIÇÃO PERIFÉRICA

Influências inibitórias sobre o sistema nociceptivo têm sido observadas em nível periférico e ou central. A inibição periférica pode ocorrer em diferentes estádios: pré-sináptica, ao nível dos aferentes nociceptivos, e pós-sináptica, sobre as projeções neuronais, ou envolvendo interneurônios localizados sobre as células que recebem estas informações nociceptivas [SESSLE, 1987]. Os mecanismos inibitórios podem ser ativados por fibras do tipo C e A-Delta. As fibras fracamente mielinizadas (A-Delta) agem a partir de processos que ocorrem na coluna espinhal ou do sistema trigeminal do tronco cerebral [SESSLE e Col., 1981; SESSLE, 1987]. Estes efeitos inibitórios são devidos a processos primariamente intranucleares (segmentares e ao nível do cordão espinhal), uma vez que a ação das fibras do tipo A-Delta podem ativar vias descendentes inibitórias [ATWEH e Col., 1985]. As fibras desmielinizadas (fibras do tipo C) são ativadas por estímulos nociceptivos que afetam primariamente os neurônios nociceptivos MDLA, mediados provavelmente por processos pós-sinápticos e ativação de sistemas descendentes [LE BARS e Col., 1988]. Técnicas de acupuntura induzem efeitos sobre os neurônios trigeminais similarmente ao controle difuso nociceptivo inibitório natural (CDIN) do organismo humano [BING e Col., 1990]. Ambos os efeitos, da acupuntura e do CDIN, agem sobre os nociceptores MDLA.

2.2.2. INIBIÇÃO CENTRAL

Estudos recentes têm mostrado que os núcleos e as vias centrais estão envolvidos na modulação da transmissão nociceptiva da substância cinzenta periaquedutal (SCPA) e do núcleo magno da rafe (NMR). Esses estudos mostram que estímulos sobre o NMR e sobre o SCPA inibem respostas de neurônios nociceptivos centrais [DOSTROVSKY e Col., 1983]. Estímulos sobre a SCPA inibem respostas dos neurônios (nociceptores) ativados por estimulação sobre a dura-máter [STRASSMAN e Col., 1986]. A estimulação de outras regiões do tronco cerebral, incluindo o "locus ceruleus", o núcleo rubro, o núcleo reticular lateral e o núcleo pretectal anterior promovem uma importante inibição dos nociceptores do núcleo caudal do trigêmeo [DOSTROVSKY e Col., 1982; SOTGIU, 1986; DAVIS e Col., 1988; CHIANG e Col., 1991]. A estimulação da coluna dorsal cervical, do núcleo ventroposteromedial do tálamo e do córtex somatossensorial também produz inibição da resposta dos neurônios do núcleo do trigêmeo [SESSLE e Col., 1981; ATWEH e Col., 1985; TSUBOKAWA e col., 1986; SESSLE e Col., 1987].

2.3. MECANISMOS DE EXCITAÇÃO NOCICEPTIVA

Eventos neurofisiológicos dentro do córtex cerebral podem ativar as regiões do tronco cerebral envolvidas nos processos de nocicepção pela via trigeminovascular [MOSKOWITZ et al, 1993]. Esses mecanismos são conhecidos como depressão alastrante neocortical (SD). Foram descritos pela primeira vez por Leão, em estudos experimentais em animais anestesiados, como uma

inibição neuronal alastrante lenta, de velocidade média entre 3 a 6 mm por minuto [LEÃO, 1944]. Esquecida por um longo tempo, a SD foi recentemente confirmada após a utilização de técnicas funcionais de ressonância magnética [GARDNER-MEDWIN e Col., 1994]. O início destes mecanismos pode ser secundário a um processo de isquemia vascular intracerebral, após crises convulsivas e também durante crises importantes de hipertensão arterial [MOSKOWITZ e Col., 1989; SAKAS e Col., 1989]. O fenômeno pode também ser registrado em estruturas não encefálicas ou desprovidas de inervação, como em retinas de galinhas [MARANHÃO-FILHO e Col., 1997].

Processos bioquímicos corticais localizados, envolvendo mudanças nas concentrações extracelulares do cálcio, sódio e íons potássio, produzem alterações sobre os potenciais de membrana celular, promovendo uma elevação da concentração do potássio extracelular e a remoção do magnésio que bloqueia os canais do NMDA [LAURITZEN, 1994; OBRENOVITCH e Col., 1997].

Após o início da SD, o neocórtex produzirá substâncias nociceptivas que, a partir do interstício encefálico, alcançam o espaço perivascular e ativam fibras nociceptivas trigeminovasculares localizadas em torno dos vasos da piamáter e dos vasos que drenam o neocórtex para dentro dos espaços de Virchow-Robin. Como resultado, esses estímulos originam impulsos que irão para os núcleos do trigêmeo localizados no tronco cerebral, em centros mais rostrais, iniciando toda a cascata nociceptiva que culminará com a migrânea [MOSKOWITZ e Col., 1993]. Esta teoria tem sido sustentada por estudos que mostram um grande número de células expressando imunoreatividade, por meio de técnicas de "c-fos", dentro

das lâminas I e II do núcleo caudal do trigêmeo ipsilaterais [ANTON e Col., 1991].

Estudos utilizando-se de técnicas de tomografia com emissão de pósitrons para medir o fluxo sanguíneo cerebral confirmam que estruturas do tronco cerebral são ativadas durante a fase de cefaléia em pacientes com migrânea [WEILLER e Col., 1995]. Esta ativação parece estar atribuída a vias envolvendo o núcleo da rafe, substância cinzenta periaquedutal e "locus ceruleus". Entretanto, em um estudo experimental, envolvendo animais, a SD não foi capaz de aumentar o número de células com "c-fos" positivas dentro do núcleo caudal do trigêmeo [INGVARDSEN e Col., 1997].

Em alguns pacientes, observou-se que durante os mecanismos de SD, uma hiperemia focal pode preceder à hipoperfusão alastrante [OLESEN e Col., 1981]. Estes achados são atribuídos à ativação neuronal por ondas anteriores à despolarização da SD. Técnicas de ressonância magnética funcional (RMF) mostraram que, minutos antes da supressão neuronal, ocorre uma hiperoxigenação do córtex occipital, representando a fase de vasodilatação da DAN [WELCH e Col., 1997]. A SD foi também demonstrada experimentalmente após a administração de potássio diretamente sobre o córtex cerebral em ratos, produzindo inicialmente um aumento da intensidade dos sinais nos exames de RMF; estes igualmente interpretados como um aumento da oxigenação e da perfusão sanguínea encefálica destes tecidos, segundos antes de iniciar a depressão alastrante propriamente dita [GARDNER-MEDWIN e Col., 1994]. Um estudo, utilizando RMF durante uma crise de migrânea com aura, mostrou, durante o início da crise de migrânea, um aumento da perfusão sanguínea nos

córtex occipital direito e esquerdo, no núcleo rubro e na substância negra, coincidindo com a aura visual, e possivelmente refletindo uma vasodilatação e uma hiperoxigenação tecidual similar àquelas observadas durante a fase precoce da DAN [WELCH e Col., 1998]. Após a hiperoxigenação cerebral, uma oligemia secundária desenvolve-se progressivamente, a partir do ponto de hipervascularização em direção a outras áreas cerebrais [LAURITZEN e Col., 1983]. Os mecanismos descritos acima representam a despolarização e a repolarização neuronal. Eles são capazes de aumentar o consumo dos substratos energéticos, principalmente do oxigênio, induzindo secundariamente um acréscimo no fluxo sanguíneo cerebral [BACK e Col., 1994].

A localização exata no encéfalo do início desses fenômenos é desconhecida. Possivelmente neurônios especializados do córtex visual que respondem a estímulos lineares são hiperexcitados ou até mesmo desinibidos até sua exaustão. A produção conseqüente de altas quantidades de energia a partir da síntese do fosfato nestes locais pode impedir a restauração da homeostase iônica, alterando os potenciais intracelulares, como descritos anteriormente, dando início a SD. Alternativamente, a SD pode possuir origem em regiões silenciosas do cérebro como córtex frontal, límbico e de associação visual [WOODS e Col., 1994]. A SD envolve a substância cinzenta e algumas porções da substância branca, e altera diretamente a função do núcleo rubro, mediante projeções neuronais subcorticais [AICARDI e Col., 1988; WELCH e Col., 1998]. Entretanto, nenhuma evidência do envolvimento do núcleo rubro em humanos foi obtida até o momento para comprovar esta teoria. Trabalhos com estimulação do núcleo rubro em ratos permitiram a indução de analgesia, o que levanta a suspeita

de que um déficit no funcionamento do mesmo pode ser relevante à cefaléia [KUMAR e Col., 1995; WELCH e Col., 1998]. O fato de a SD espalhar-se pelo encéfalo, sem respeitar a anatomia dos territórios vasculares, favorece a existência de um mecanismo neuronal subjacente, ao invés de um fenômeno primariamente vascular [VINCENT, 1998-A].

2.3.1. CODIFICAÇÃO DE REGIÕES SENSORIAIS ESPECÍFICAS NA MODULAÇÃO DA PERCEPÇÃO E DA INTENSIDADE DOLOROSA

Alguns seguimentos corticais cerebrais são ativados em diferentes estados dolorosos agudos ou crônicos, tornando-se evidente que não existe somente uma estrutura envolvida na gênese da dor. Múltiplas vias corticais e subcorticais relacionam-se entre si devido a uma complexa rede de aferências [IONES e Col., 1996]. Voluntários humanos submetidos à estimulação dolorosa mostram uma redução global no fluxo sanguíneo cerebral, porém com um aumento regional do fluxo sanguíneo no córtex somatossensorial primário e secundário, dos lobos prefrontal, parietal e do cíngulo, do tálamo, da ínsula e do mesencéfalo [COGHILL e Col., 1994; APKARIAN e Col., 1995]. Os padrões diferentes de ativação central, de acordo com vários tipos de dor, sugerem especificidade cortical. A ativação cortical depende não somente da natureza, da intensidade e da duração do estímulo nociceptivo, mas também das características psicológicas gerais de tolerância à dor do indivíduo [TÖLLE e Col., 1999].

Estímulos dolorosos diferentes produzem um aumento do fluxo sanguíneo no córtex do cíngulo [VOGT e Col., 1996], talvez em decorrência da ativação

específica de neurônios nociceptivos no córtex anterior do cíngulo (CCA) [SIKES e Col., 1992]. Estudos utilizando-se das técnicas de tomografia com emissão de pósitrons (TEP) e da ressonância magnética funcional (RMF) têm mostrado que o CCA é uma região muito heterogênea, que está funcionalmente envolvida com as funções motoras, sensoriais e principalmente cognitivas [DEVINSKY e Col., 1995]. Estudos recentes sugerem que as regiões rostrais das áreas 24 e 32 de Brodmann do CCA estão envolvidas na capacidade discriminativa dos limiares dolorosos. Desta maneira, indivíduos com altos limiares dolorosos possuem uma baixa sensibilidade dolorosa primária, ou seja, seus neurônios do CCA somente são ativados com estímulos dolorosos elevados. Após estímulos dolorosos em nociceptores de primeira ordem, observa-se no tálamo um aumento do fluxo sanguíneo no quadrante dorsal anterior contralateral [TÖLLE e Col., 1999].

A intensidade da dor referida pelos pacientes é diretamente relacionada ao aumento do fluxo sanguíneo cerebral no córtex posterior do cíngulo (CCP) (Áreas 23 e 31 de Brodmann) [HSIEH e Col., 1995; VOGT e Col., 1996]. A região do CCP possui conexões recíprocas com outras áreas do cérebro e constitui parte de uma rede funcionante que monitoriza e integra os estímulos sensoriais [VOGT e Col., 1992; DEVINSKY e Col., 1992].

A modulação da intensidade dolorosa pode ocorrer na substância cinzenta periventricular do mesencéfalo (SCPV) ou na substância cinzenta periaqueductal (SCPA) que recebem informações nocivas via conexões espinotalámicas ascendentes, como também informações modulatórias corticais descendentes originadas do CCA [VOGT e Col., 1992; DEVINSKY e Col., 1995]. Estímulos elétricos sobre a SCPV e a SCPA produzem analgesia pela ativação de opióides

endógenos e a ativação de um sistema inibitório descendente sobre a transmissão nociceptiva espinhal [YOUNG, 1989]. Foi demonstrado experimentalmente que a ativação da SCPA está relacionada com a modulação dolorosa (inclusive da migrânea) [WEILLER e Col., 1995].

O aspecto afetivo da dor tem sido relacionado com o CCA (área 24 de Brodmann). A ativação significativa desta área ocorre somente após dor moderada a intensa [DAVIS e Col., 1997; TÖLLE e Col., 1999]. O córtex do cíngulo provavelmente seja a principal região cerebral a processar o afeto doloroso [RAINVILLE e Col., 1997].

2.4 MANIPULAÇÃO NOCICEPTIVA MEDICAMENTOSA

A capacidade de reduzir a frequência e a intensidade dos ataques de cefaléia, após um bloqueio anestésico periférico, sobre uma determinada estrutura nervosa formada por fibras do tipo C (desmielinizadas), repousa sobre sua habilidade em diminuir as aferências periféricas direcionadas ao sistema nervoso central [TAYLOR e Col., 1995]. Os mecanismos pelos quais estes eventos acontecem, repousam no fato de que o bloqueio anestésico possui a capacidade de reduzir o fluxo antidrômico da substância P (SP), e do peptídeo relacionado ao gene da calcitonina (CGRP), alguns dos responsáveis pela inflamação neurogênica e pelo transporte das informações periféricas em direção aos neurônios nociceptores de segunda ordem [GOADSBY e Col., 1993]. O bloqueio anestésico dos nociceptores primários pode também inibir a secreção de

neurotransmissores ao nível do cordão espinhal e do tronco cerebral [EDVINSSON e Col., 1994].

Uma substância química capaz de atuar sobre os nociceptores é Neocaina[®] (cloridrato de bupivacaína 0,5%, sem vasoconstritor) [OMOIGUI, 1995]. Farmacologicamente, a Bupivacaína (BP) é capaz de estabilizar as membranas neuronais, inibindo desta maneira o influxo iônico requerido para o início de qualquer condução de impulsos elétricos (estímulo nociceptivo). Para isso bloqueia os canais de sódio, reduzindo desta maneira a sensibilidade para a excitação [BUTTERWORTH e Col., 1990].

Outros sítios de ação da BP, principalmente os centrais, são também de fundamental importância. A administração epidural da BP tem mostrado uma redução nociceptiva central, e a alteração do reflexo H e do reflexo extensor após a estimulação elétrica sobre o nervo ciático em ratos [NAVARRO e Col., 1996]. Sua ação sobre os neurônios do corno dorsal da medula provoca efeito inibitório sobre os neurônios originados das fibras do tipo C, e das fibras A-beta [CHAPMAN e Col., 1997]. Enquanto as fibras do tipo C respondem a baixas doses de BP, as fibras A-beta necessitam de altas doses de BP para apresentarem efeito inibitório, principalmente nos primeiros minutos após a sua administração. O aumento da atividade dos receptores do NMDA após repetitivos estímulos das fibras do tipo C sobre os neurônios do corno dorsal da medula, e conseqüente gênese de mecanismos de perpetuação nociceptiva, são também reduzidos pela ação da BP [CHAPMAN e Col., 1997]. A resposta da BP sobre as fibras do tipo C são observadas ao final de 20 minutos, sendo o seu pico máximo em torno de 40 minutos, e sua meia vida de 200 minutos. Os sítios de ação da BP repousam,

com grande seletividade, sobre junções pré-sináptica das fibras do tipo C, ou sobre interneurônios; porém, quando utilizados em altas doses, a BP apresentará uma atividade pós-sináptica sobre as fibras A-beta [CHAPMAN e Col., 1997].

Existem duas formas pelo qual a BP inibe os canais de sódio: uma tônica e outra fásica. A inibição tônica é obtida quando os canais de sódio encontram-se em repouso, não ativados (canais fechados). A inibição fásica (conhecida também como uso dependente) é obtida após um aumento na frequência de despolarização. E existe ativação fisiológica dos canais, porém com um bloqueio sobre a condução dos mesmos [BUTTERWORTH e Col., 1990; RITCHIE, 1994]. O grau do bloqueio fásico e sua subsequente recuperação depende das propriedades físico-químicas do anestésico local. Quando existe uma baixa solubilidade lipídica, o anestésico induzirá uma lenta recuperação da despolarização dos canais, quando comparado ao de alta solubilidade lipídica [RITCHIE, 1994]. Para a BP, o grau de bloqueio fásico é mais intenso do que o grau de bloqueio tônico [RITCHIE, 1994].

Portadores de migrânea sem aura, que foram submetidos a diversos bloqueios anestésicos do nervo occipital maior (NOM) e do nervo supra-orbital (NSO), durante suas crises, em um período de seis meses, mostraram uma redução no número de ataques, no consumo de analgésicos e na duração e na intensidade das crises [CAPUTI e Col., 1997]. Os resultados obtidos são atribuídos pelos autores a uma redução na sensibilidade, com um decréscimo progressivo de informações nociceptivas centrais. Não deve ser esquecida a

possibilidade de ação do bloqueio anestésico sobre a atividade simpática periférica (perivascular) [CAPUTI e Col., 1997].

Dependendo do tipo de estímulo, de sua intensidade, de sua magnitude, localização e, principalmente, sobre qual fibra exerceu estes efeitos, ter-se-ão diferentes tipos de cefaléia. Quando aferentes nociceptivos do tipo A-delta são estimulados por injúrias súbitas e breves, ativam eventos sinápticos rápidos dentro dos neurônios nociceptivos (segunda ordem) e neurônios motores propriomedulares produzindo reflexos motores de defesa rápidos, e sintomas algícos bem localizados [CAMPBELL e Col., 1983]. Estes conceitos podem justificar os sintomas algícos, transitórios e restritos ao local da infiltração do NOM. A sensação de desconforto suboccipital registrada por alguns pacientes logo após a infiltração, pode persistir por até 24 horas, não sendo justificável pela ativação das fibras A-delta. A BP, após a infiltração sobre o NOM, promove a distensão de estruturas adjacentes ao nervo, como, por exemplo, músculos e tecido adiposo, de tal maneira que, antes de inibir a nocicepção, em um período de algumas horas, irá estimular as fibras do tipo C. As fibras do tipo C, atuando por meio de eventos sinápticos lentos e tônicos, irão ativar os receptores N-metil-D-aspartato (NMDA), originando mecanismos de perpetuação dolorosa, bem como dor leve, tipo desconforto, como aquelas registradas por alguns pacientes, em um curto período de tempo [PRICE, 1996]. Esta somação temporal lenta (mecanismos de perpetuação nociceptiva) inicial promove um estado de hiperexcitabilidade central entre os neurônios nociceptivos, graças a um aumento do campo receptivo central aos estímulos nociceptivos periféricos [PRICE e Col., 1994].

Estudos que utilizaram a infiltração do NOM como tratamento agudo da migrânea, não mencionaram sintomas álgicos iniciais, após a infiltração [CAPUTI e Col., 1997]. Entretanto, estudos em pacientes portadores de cefaléia cervicogênica, submetidos à infiltração do NOM com BP, mostraram que, logo após a infiltração, a dor desaparece, retornando em níveis muitas vezes superiores ao padrão original, por um período de 24 a 48 horas, e então desaparecem completamente, por um período muitas vezes indeterminável. Este padrão foi denominado “padrão til” [VINCENT e Col., 1998-B].

Portadores de migrânea sem aura são submetidos a diversos tipos de tratamento abortivo e ou profilático. A utilização do bloqueio anestésico do NOM, para tratamento durante as crises, tem sido relatada, mostrando que o bloqueio pode diminuir a intensidade das crises, sua duração e sua frequência [BOVIM e Col., 1992; CAPUTI e Col., 1997].

2.5. EVIDÊNCIAS RECENTES PARA ETIOLOGIA DA MIGRÂNEA

A- Defeitos Mitocondriais: Estudo elaborado por meio de técnica de ressonância magnética cerebral funcional por espectroscopia mostrou desordens do metabolismo energético do córtex cerebral, em migranosos com aura e, menos freqüentemente, sem aura [BRESOLIN e Col., 1991]. Alguns autores postularam haver como desordem primária na migrânea um distúrbio no metabolismo mitocondrial [BARBIROLI e Col., 1992].

B- Distúrbios no íon Magnésio: O magnésio está envolvido em fatores metabólicos que influenciam a função mitocondrial, estruturas celulares e membranas subcelulares. Sua deficiência pode causar anormalidades na fosforilação oxidativa mitocondrial e instabilidade na polarização neuronal. Uma redução no magnésio sistêmico e cerebral tem sido observada nos portadores de migrânea, durante as crises [WELCH e Col., 1995]. Nos períodos intercríticos existe dificuldade para determinar esta redução, exceto nos pacientes portadores de migrânea hemiplégica [BARCKER e Col., 1995]. A hiperexcitabilidade neuronal em migranosos pode ser decorrente da deficiência do magnésio, predispondo à SD espontânea.

C- Canalopatia: Estudos realizados em portadores de migrânea hemiplégica familiar mostraram uma disfunção do cromossomo 19p13.1, responsável pelo codificação da subunidade alfa-1, geneticamente responsável pela elaboração nos portões dos canais de cálcio neuronais cerebrais, designados como CACNA 1A. Estas alterações produzem interrupção no funcionamento adequado de subunidades dos canais de cálcio, influenciando a produção dos neurotransmissores pré-sinápticos, e os sistemas reguladores, que são ativados por aminoácidos excitatórios ou sistemas serotoninérgicos inibitórios [COGDIGNOLA e Col., 1993]. Recentemente outras alterações autossômicas dominantes têm sido observadas, em portadores de migrânea, muitas delas envolvidas com distúrbios dos canais iônicos [JOUTEL e Col., 1996]. A suscetibilidade genética pode estar relacionada com a anormalidade de

um *locus* próximo ao gene transportador da serotonina [OGILVIE e Col., 1998].

2.6. PREVALÊNCIA DA MIGRÂNEA

A migrânea é uma condição médica mal diagnosticada (PIOVESAN e Col., 1999-A), principalmente porque as manifestações clínicas possuem um comportamento contínuo apresentando oscilações semiológicas no decorrer de sua existência com um padrão temporal estável. O diagnóstico adequado, muitas vezes, somente pode ser estabelecido a partir de avaliações médicas repetidas [SHEFFIELD, 1998].

Estudos recentes empregando os critérios diagnósticos para a classificação das cefaléias, propostos pela Sociedade Internacional de Cefaléias (IHS), encontraram prevalência para a migrânea em um período de doze meses entre 1% a 25% [MARTIN e Col., 1994; WONG e Col., 1995]. Globalmente, pode-se dizer que a prevalência da migrânea aproxima-se de 12% a 14% ao ano [STEWART e Col., 1992; RASMUSSEN e Col., 1992]. Em média, a migrânea sem aura é 1.5 a 7 vezes mais comum do que a migrânea com aura [RASMUSSEN e Col., 1991; GALLAI e Col., 1994]. A maior prevalência no sexo feminino ocorre entre os 35 e os 50 anos, e no homem, entre os 25 e os 35 anos [MARTIN e Col., 1994; WONG e Col., 1995]. A relação da prevalência anual entre os sexos podem também variar de acordo com o estudo, entre 2 a 3 mulheres para cada homem [STEWART e Col., 1992; HENRY e Col., 1992; O'BRIEN e Col., 1994; GÖBEL e Col., 1994; KRYST e Col., 1994; MOUNSTEPHEN e Col., 1995].

2.7. ASPECTOS CLÍNICOS

O diagnóstico da migrânea sem aura baseia-se no preenchimento adequado dos critérios diagnósticos propostos pelo Comitê de Classificação de Cefaléias da Sociedade Internacional de Cefaléias (Anexo I) (HEADACHE CLASSIFICATION COMMITTEE, 1988). No entanto, muitas nuances clínicas colaboram para um diagnóstico adequado. Em pacientes com migrânea sem aura, a interpretação correta da cefaléia, e de seus fenômenos semiológicos, é essencial para a confirmação diagnóstica. Caracteristicamente, as crises iniciam leves e progredem em intensidade, tornando-se moderadas a graves (intensas) ao final dos primeiros 30 a 120 minutos [BLAU, 1987]. Os ataques podem apresentar uma duração de 4 a 72 horas, com um aumento no limite superior de duração, caracterizando a condição específica como estado de mal enxaquecoso [COUCH e Col., 1983]. Semiologicamente, as crises apresentam dores pulsáteis [RASMUSSEN e Col., 1991]. Alguns pacientes podem, no entanto, referir dor com características de pressão, explosão ou ainda indefinida [ANTHONY e Col., 1993]. Atividades físicas, tosse, rotação rápida da cabeça e interrupções respiratórias podem acentuar os sintomas álgicos [BLAU e Col., 1981]. Aproximadamente dois terços dos pacientes apresentam crises de cefaléia em hemicrânio, variando de lado ou associando-se com formas generalizadas de apresentação durante a história de sua doença [RASMUSSEN; JENSEN e Col., 1992]. Somente 20% dos pacientes manifestam-se exclusivamente na forma hemicrânica. Classicamente, as dores iniciam nas regiões supra-orbital e frontal, particularmente na fase inicial da crise podendo, ou não, irradiar-se para outras

regiões [SJAASTAD e Col., 1993]. Alguns pacientes podem relatar sintomas em outros territórios além do nervo trigêmeo.

Sensações de pressão, ou até de dor, na região do pescoço podem caracterizar sintomas premonitórios, podendo emergir durante o período de recuperação das crises [WAEKENS, 1985; BLAU, 1991]. Muitos pacientes referem que as crises que iniciam com sintomas cervicais foram precedidas por longos períodos de permanência em uma mesma posição (dirigindo, trabalhando em posições imóveis como aquelas exercidas em um computador) [BLAU e Col., 1994]. Aproximadamente dois terços dos pacientes apresentam sintomas na região do pescoço durante suas crises de migrânea [BLAU e Col, 1994]. Redução da tensão dos músculos da cabeça e do pescoço, por meio de exercícios, fisioterapia ou até acupuntura, podem reduzir a frequência dos ataques [BLAU e Col, 1994]. As manifestações clínicas cervicais e suboccipitais podem em circunstâncias especiais induzir falsas interpretações diagnósticas. Interpretações diagnósticas equívocas envolvendo a cefaléia cervicogênica podem acontecer às custas desta forma de apresentação da migrânea.

Os ataques podem variar de dois ao dia até um ao ano, podendo eventualmente ser diários (migrânea transformada em “cefaléia crônica diária”) [MATHEW e Col., 1982]. A frequência varia segundo fatores externos, como as estações do ano, o uso abusivo de medicamentos, o comportamento psicológico, tipos diferentes de alimentos, a exposição a odores e oscilações hormonais [SELBY, 1983]. Sintomas gastrointestinais como náusea, vômitos e até diarreia quando associados podem ser incapacitantes [OLESEN, 1978]. Anorexia, intolerância alimentar e diarreia também podem ocorrer [CELENTANO e Col.,

1990]. Igualmente, a fotofobia e fonofobia podem acompanhar as crises de migrânea [RASMUSSEN e Col., 1991].

A migrânea, quando se manifesta unilateralmente, com sintomas premonitórios cervicais, seguindo-se de dores sobre a região frontal, pode originar confusões diagnósticas com a cefaléia cervicogênica. Uma outra evidência está no fato que ambos os tipos de cefaléia podem surgir a partir de traumatismos crânio encefálicos [SJAASTAD e Col., 1998]. Os novos critérios para o diagnóstico de cefaléia cervicogênica, propostos por Sjaastad e colaboradores, são capazes de diferenciá-la da migrânea (ANEXO II) [SJAASTAD e Col., 1998]. Muitas semelhanças clínicas persistem entre estas duas formas de cefaléia, podendo eventualmente sugerir uma associação etiopatogênica entre elas.

O diagnóstico diferencial entre a cefaléia cervicogênica e a migrânea sem aura pode ser difícil, quando baseado somente no exame físico e em história clínica pouco detalhada. Rigidez no pescoço ou dores cervicais como sintomas premonitórios, ou sintomas cervicais após as crises, podem acompanhar a migrânea [WAEKENS, 1985; BLAU, 1991]. Observações médicas diárias têm mostrado que, pacientes apresentando dores cervicais após longos períodos de trabalho, como dirigir ou operar computadores, após traumas cervicais, ou doenças degenerativas cervicais, podem ser os principais fatores etiológicos para as crises de migrânea [BLAU e Col., 1994]. Em estudos dos fatores precipitantes para crises de migrânea, a dor cervical não foi descrita [BLAU e Col., 1988].

2.8. TRATAMENTO DA MIGRÂNEA

Os tratamentos medicamentosos das crises de migrânea podem ser utilizados como evidências farmacológicas para uma melhor compreensão fisiopatológica desta entidade. Novas substâncias com princípios ativos semelhantes ou completamente diferentes dos até então utilizados têm sido introduzidos no arsenal terapêutico como agentes profiláticos ou abortivos.

2.8.1. TRATAMENTO ABORTIVO

O tratamento deve ser individualizado seguindo as características fisiológicas, o comportamento psicológico e o padrão social do indivíduo estudado. Novos avanços farmacológicos tornaram-se possíveis, graças às recentes aquisições bioquímicas da nocicepção dolorosa. O caminho percorrido por um migranoso pode somar diferentes tratamentos abortivos, desde o ácido acetil salicílico, passando por antiinflamatórios não hormonais e finalmente chegando aos agonistas serotoninérgicos.

Os antiinflamatórios não hormonais têm sido utilizados para o tratamento da migrânea, sendo que estas drogas inibem a agregação plaquetária e a síntese de prostaglandina, produzindo desta maneira uma inibição da inflamação neurogênica dentro do sistema trigeminovascular [PRADALIER e Col. 1988; BUZZI e Col., 1989]. Analgésicos e narcóticos podem melhorar os sintomas algicos em até 40% dos pacientes [TFELT-HANSEN e Col., 1984]. Agentes antieméticos, como a metoclopramida, são utilizados não somente para o

tratamento dos sintomas gástricos, como a náusea e os vômitos, mas também no tratamento das dores de cabeça, pois são potentes antagonistas 5-HT_3 , agindo em receptores possivelmente localizados sobre o sistema trigeminovascular [TEK e Col., 1990; SCHWARZBERG, 1994]. Neurolépticos como a clorpromazina produzem bloqueio adrenérgico e suposta atividade anti- 5-HT , ação antiemética, e modulação sobre o sistema límbico, podendo desta maneira ser utilizados com bons resultados [COSTA e Col., 1998]. Agentes vasoconstritores, como o tartarato de ergotamina (um dos mais potentes), têm ação sobre o sistema carotídeo externo, além de agir também nos neurônios nociceptivos secundários localizados no tronco cerebral [LANCE e Col., 1978]. A dihidroergotamina, que também é um potente vasoconstritor com ação antimigranosa comprovada, apresenta efeitos farmacológicos de ação periférica e central sobre o núcleo caudal do trigêmeo [CALLAHAN e Col., 1986; NOZAKI e Col., 1992].

Uma nova geração de antimigranosos tem sido utilizada nos últimos anos, com ação agonista nos receptores de serotonina (5HT_{1D}) localizados periféricamente sobre os vasos sangüíneos, em nível central, agindo sobre o núcleo caudal do trigêmeo e na ativação prejuncional central encefálica [BUZZI e Col., 1990; FERRARI e Col., 1995; PASCUAL e Col., 1996]. O primeiro dos agonistas serotoninérgicos foi sumatriptan [DOENICKE e Col., 1988], seguindo-se de outros como zolmitriptan, naratriptan, rizatriptan, eletriptan, alniditan e frovatriptan [HAMEL e Col., 1996; GUPTA e Col., 1996; LEYSEN e Col., 1996; MARTIN., 1997]. A maioria deles pode agir sobre os receptores 5HT_{1BD} ao nível do tronco cerebral [GOADSBY e Col., 1996]. Podem também apresentar uma menor ação analgésica central [MARTIN, 1996].

Ao contrário dos demais triptanos o MK-801, um potente antagonista dos receptores seletivos do NMDA mostrou ação sobre as lâminas I e II do núcleo caudal do trigêmeo pela redução da expressão do c-fos após indução utilizando-se de capsaicina. Esses achados podem sugerir um novo mecanismo de ação (sobre os núcleos trigeminocervicais) para futuras drogas antimigranosas [MITSIKOSTAS e Col., 1998].

2.8.2. TRATAMENTO PROFILÁTICO

A profilaxia da migrânea é uma questão de saúde pública, porque as repercussões funcionais na atividade profissional ou domiciliar incapacitam os indivíduos, e produzem substanciais perdas socioeconômicas. Neste contexto a utilização de profiláticos assume importância fundamental. Drogas diferentes têm sido utilizadas na tentativa de amenizar a intensidade, a frequência e a duração das crises.

Recentemente introduzido na prática médica como um profilático, o divalproex de sódio (Depakote[®]), uma associação entre o valproato de sódio e o ácido valpróico, apresentou resultados profiláticos satisfatórios [MATHEW e Col., 1995; KLAPPER e Col., 1997]. Sua ação está relacionada com a capacidade de aumentar e estabilizar os níveis de encefalinas intracerebrais, e de aumentar o ácido gama amino butírico (GABA) intracerebral [COTARIU e Col., 1990]. Alternativamente, o divalproex pode agir também sobre as lâminas I e II do núcleo caudado do trigêmeo ou diminuir a reatividade dos receptores do NMDA [MITSIKOSTAS, 1998].

Drogas com ação antagonista beta-adrenérgica produzem melhora dos sintomas algícos em quase 65% dos pacientes, sendo sua ação provavelmente exercida sobre as vias corticais e subcorticais [WOOD, 1993; SCHOENEN e Col., 1986]. Dentre as drogas que influenciam os receptores 5HT, podem ser destacadas a amitriptilina e a metisergida, que bloqueiam os receptores 5-HT₂ de vasos cerebrais encefálicos [PEROUTKA, 1990]. A amitriptilina também suprime a atividade neuronal do núcleo da rafe em nível do tronco cerebral [MYLECHARANE, 1991]. Com menores resultados, os bloqueadores dos canais de cálcio previnem as crises de migrânea, evitando a vasoconstrição encefálica, reduzindo a secreção do 5HT, alterando as trocas dos potenciais lentos dentro do sistema nervoso central e prevenindo desta maneira a depressão alastrante neocortical [GREENBERG, 1986]. Os antiinflamatórios não esteróides podem ser utilizados também como profiláticos; seus sítios de ação ainda não foram totalmente esclarecidos, porém parecem inibir a síntese de prostaglandinas em nível do sistema trigeminovascular, e influenciar os receptores centrais de 5HT, agindo sobre a neurotransmissão [BUZZI e Col., 1989; PRADALIER e Col., 1992]. Finalmente, estudos recentes mostram que a utilização de vitamina B₂ (riboflavina) em altas doses aumenta os complexos um e dois do metabolismo da atividade energética mitocondrial, prevenindo crises de migrânea [SCHOENEN e Col., 1998].

Portanto, a migrânea é uma desordem com alta prevalência, provável componente genético e com manifestações clínicas de restrita variabilidade. Fisiopatologicamente tem envolvimento com múltiplas estruturas nociceptivas, sejam elas excitatórias, inibitórias ou perpetuadoras, que são ativadas a partir de mecanismos parcialmente conhecidos. O envolvimento do sistema trigeminal foi sedimentado no decorrer dos anos, por meio de importantes trabalhos científicos, que comprovaram a sua relevância dentro de um espectro fisiopatológico conturbado. A influência das raízes cervicais superiores, até pouco tempo, relegadas na participação da migrânea, começa a ser explorada, na tentativa de esclarecer sua influência nociceptiva. Contrariamente à migrânea, a cefaléia cervicogênica apresenta uma íntima dependência das raízes cervicais superiores, haja vista que um dos seus tratamentos é o bloqueio dos ramos das primeiras raízes cervicais superiores (nervo occipital maior). Se, no decorrer dos anos, for estabelecida que as raízes cervicais superiores participam ativamente da migrânea, então talvez estar-se-á admitindo uma provável relação entre a migrânea e a cefaléia cervicogênica. Na era da medicina baseada em evidências, somente resultados experimentais poderão fornecer novas respostas para se continuar caminhando ao encontro do entendimento da fisiopatologia da migrânea, seu tratamento e sua relação etiopatogênica com a cefaléia cervicogênica.

3- CASUÍSTICA E MÉTODO

3.1 CASUÍSTICA

Entre os meses de fevereiro de 1997 a julho de 1998, pacientes portadores de crises de migrânea sem aura (nos últimos seis meses), que freqüentavam o ambulatório de cefaléias do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná, foram aleatoriamente selecionados para entrevista semi-estruturada, exame físico e exame neurológico. Para a determinação de migrânea sem aura, foram utilizados a classificação e os critérios diagnósticos das cefaléias, nevralgias cranianas e dor facial, propostos pelo *Comitê de Classificação das Cefaléias da Sociedade Internacional de Cefaléia (Anexo I)*. O protocolo de pesquisa, suas fichas de registro de casos e seu termo de consentimento informado foram aprovados pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná (**Anexo III**).

3.1.1 CRITÉRIOS DE SELEÇÃO

3.1.1.1 GRUPO PACIENTES

A) Critérios de Inclusão

Os critérios de inclusão compreenderam:

- idade superior a 18 anos e inferior a 55 anos;
- preenchimento dos critérios diagnósticos para migrânea sem aura, propostos pelo Comitê de Classificação das Cefaléias da Sociedade Internacional de Cefaléia (**Anexo I**);
- presença de uma ou mais crises ao mês;
- ausência de traumatismo crânio encefálico, que tenha levado o paciente à perda de consciência, internamento médico, ou suturas sobre o escalpo;

- ausência de histórico de antecedentes patológicos na coluna cervical, de etiologia osteoarticular, ligamentar, ou muscular;
- pressão arterial sistólica entre 110 e 140mmHg, e diastólica entre 65 e 100mmHg, antes e durante a realização do estudo;
- ausência de enfermidade neurológica e/ou sistêmica atual, passível de influenciar o comportamento da migrânea;
- preenchimento da ficha de consentimento informado após explanação do protocolo de estudo (**Anexo V**).

B) Critérios de Exclusão

Os critérios de exclusão compreenderam:

- aparecimento, durante o estudo, de patologia sistêmica e/ou a utilização de drogas concomitantes que pudessem influenciar o comportamento da migrânea;
- aparecimento de outro tipo de cefaléia, durante o período de investigação;
- ausência, ao final do estudo, de sensações hipoestésicas ou anestésicas, em pelo menos uma das infiltrações, e em ambos os lados do território do NOM, em um período máximo de 24 horas, após o bloqueio;
- utilização de qualquer outro medicamento analgésico, com o objetivo principal de abortar uma crise de migrânea, exceto o succinato de sumatriptano (sumax 50mg^R) ou do cloridrato de metoclopramida (plasil^R);
- utilização de derivados de cafeína, chá, chocolate, tabaco, ou qualquer outra substância com características estimulantes, durante as 12 horas antecedendo o procedimento algométrico;

- situações cuja quebra do sigilo de protocolo tornaram-se fundamentais para a segurança do paciente;
- mobilidade cervical diminuída, constatada por meio de testes específicos;
- comprometimento do nervo occipital maior (NOM) após aplicação dos critérios de Anthony [ANTHONY, 1989].

C) Critérios de Anthony. Para caracterizar o envolvimento do NOM, o paciente deve apresentar três ou mais critérios abaixo:

- aumento da frequência das crises, sem causa identificada;
- aumento da intensidade das crises, com predomínio algico sobre o território do NOM;
- a cefaléia hemicrânica, sem padrão alternante, na maioria das crises;
- aumento da contratatura da musculatura cervical, acompanhado de redução dos limiares de percepção dolorosa sobre o território do NOM ipsilateral ao lado afetado;
- mudanças sensoriais dentro da área de distribuição do NOM no lado afetado.

3.1.2 CARACTERÍSTICAS DA POPULAÇÃO

Sessenta e três pacientes, preenchendo os critérios de inclusão, foram admitidos no estudo. Destes, 37 completaram o estudo até abril de 1998 (Quadro 1), sendo 8 do sexo masculino (21,6%) e 29 do sexo feminino (78,4%), com idade média de 37,3 (\pm 8,2) anos, variando de 19 a 53 anos. Vinte e seis pacientes foram excluídos por:

- a) não apresentarem hipoestesia no território do nervo occipital maior após as duas infiltrações (n=3);
- b) não comparecimento à segunda consulta médica (n=10);
- c) não comparecimento à terceira consulta médica (n=4);
- d) quebra do protocolo após aparecimento de efeito colateral grave (síncope) (n=1);
- e) não comparecimento à quarta consulta médica (n=2);
- f) utilização de outros medicamentos durante o protocolo de estudo (n=2);
- g) aparecimento de outra forma de cefaléia durante o estudo (cefaléia secundária a processo inflamatório em seios paranasais) (n=1);
- h) número inferior a uma crise de migrânea durante o período de "run in" (n=3).

QUADRO 1 - SEXO E IDADE DOS GRUPOS CONTROLE E ESTUDO

DADOS	CONTROLE (n = 29)		ESTUDO (n = 37)	
	Número	%	Número	%
SEXO				
• Masculino	08	27,6	08	21,6
• Feminino	21	72,4	29	78,4
IDADE				
• Média ± Desvio padrão	34,3	± 6,0	37,3	± 8,2
• Mínima e máxima	23,0	e 47,0	19,0	e 53,0

3.1.2.1 GRUPO CONTROLE DA ALGOMETRIA

A) Critérios de Inclusão

Os critérios de inclusão adotados foram:

- idade superior a 18 anos e inferior a 55 anos;

- ausência de história de migrânea, ou de qualquer outro tipo de cefaléia nos últimos 90 dias;
- ausência de traumatismo crânio encefálico, que tenha levado o paciente à perda de consciência, internamento médico ou suturas sobre o escalpo;
- ausência de história de patologias em coluna cervical, de etiologia osteo-articular ou muscular;
- pressão arterial sistólica entre 110 e 140mmHg, e diastólica entre 65 e 100mmHg, antes da algometria;
- preenchimento da ficha de consentimento informado, após explanação do protocolo de estudo;
- abstenção de derivados de cafeína, chá, chocolate, tabaco ou qualquer outra substância com características estimulantes durante as 12 horas antecedendo o procedimento algométrico;
- ausência de enfermidade neurológica e ou sistêmica durante o procedimento algométrico.

B) Características da População do Grupo Controle para Algometria

Foram estudados 29 voluntários, funcionários do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná (Quadro 1), 8 do sexo masculino (27,6%) e 21 do sexo feminino (72,4%), com idade média de 34,3 (\pm 6) anos, com extremos de 23 e 47 anos.

3.2 MÉTODOS

3.2.1 CONSIDERAÇÕES GERAIS

A terminologia empregada para as citações médicas envolvendo estruturas anatômicas neste trabalho foram realizadas utilizando-se da quinta edição da nomenclatura anatômica. Para o delineamento de pesquisa utilizou-se um ensaio clínico "Cross-Over" (duplo cego) (Anexo IV), e, como eixo de montagem, um estudo longitudinal em que o fator em estudo foi a infiltração do nervo occipital maior, com soro fisiológico e com bupivacaína 0,5%. O efeito clínico foi quantificado subjetivamente por meio de escalas visuais analógicas para dor e objetivamente mediante procedimento algométrico.

O projeto desenvolveu-se a partir de seis visitas médicas com as seguintes características: a) primeira visita ou de análise e admissão; b) segunda visita ou primeira infiltração; c) terceira visita ou segunda infiltração; d) quarta visita ou análise final; e) quinta visita ou "follow up" de 30 dias e f) sexta visita ou "follow up" de 90 dias.

Os dados para análises estatísticas foram retirados até a quarta consulta. Dos 37 pacientes que terminaram o protocolo (Quadro 1), 32 (86,5%) foram reavaliados 30 e 90 dias após, quando foram determinados a frequência de crises e os possíveis efeitos colaterais tardios. Funcionários do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná constituíram o grupo controle para as determinações algométricas.

3.2.2 ESTRATÉGIA PARA O DELINEAMENTO DE PESQUISA

Os pacientes admitidos no protocolo seguiram uma sistematização terapêutica e de avaliações clínicas, segundo um estudo “cross-over” (duplo cego) randomizado (**anexo IV**). Após a primeira consulta, estruturada essencialmente com anamnese, os pacientes foram submetidos a um período de desintoxicação medicamentosa, chamado de período “run in”. Uma vez realizada a desintoxicação, os pacientes iniciaram o período de tratamento medicamentoso com bupivacaína 0,5% ou soro fisiológico, conforme sorteio simples, realizado no Serviço de Farmácia do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná.

Após a primeira infiltração, novo período de 30 dias de desintoxicação foi realizado, desta vez para o medicamento infiltrado, designado como período de “washout”. No final desta fase procedeu-se a uma nova infiltração, obedecendo à seqüência determinada pelo sorteio, ou seja, se o paciente usou bupivacaína 0,5% na primeira infiltração, durante o segundo procedimento foi utilizado soro fisiológico e vice-versa. A última avaliação clínica do paciente ocorreu 30 dias após a segunda infiltração. A intensidade, a freqüência e a duração da migrânea sem aura foram os parâmetros subjetivos de avaliação. As três algometrias foram os parâmetros objetivos de avaliação.

3.2.2.1 ESTRATÉGIA PARA ANAMNESE E EXAME FÍSICO NA PRIMEIRA CONSULTA MÉDICA

Durante a primeira consulta médica, os pacientes foram submetidos a anamnese geral, anamnese neurológica, anamnese específica para cefaléia,

anamnese específica para distúrbios de coluna cervical, exame clínico geral e neurológico. Tempo de duração aproximada 60 minutos.

A) **Anamnese geral:** nome, idade, sexo, endereço, telefone para contato, profissão, naturalidade, procedência, doenças anteriores, cirurgias anteriores, acidentes físicos, uso de medicações anteriores, história familiar, uso de drogas, tabagismo, etilismo.

B) **Anamnese específica para distúrbios de coluna cervical:** Antecedentes de traumatismos cervicais, história de disfunções músculo esqueléticas nos últimos 12 meses.

C) **Anamnese neurológica.** Antecedentes de traumatismo crânio encefálico, com ou sem perda de consciência. Antecedentes epilépticos, acidentes vasculares encefálicos, ou doenças inflamatórias do sistema nervoso central, em qualquer fase da vida.

D) **Anamnese das características da cefaléia:** Início dos sintomas, características da dor, localização, sintomas associados, sinais associados, duração, irradiações, fatores de piora e fatores de melhora da dor, frequência, utilização de medicamentos, comportamento dos sintomas após a utilização dos medicamentos. Presença de outras formas de cefaléia nos últimos cinco anos. História familiar.

E) **Exame físico:** Inspeção da postura, fâcies, marcha, estado nutricional, pele e mucosas, presença de alterações no tecido subcutâneo (edema), linfonodos superficiais, biótipo e fâneros. Palpação abdominal, da articulação temporo-mandibular, dos linfonodos cervicais e dos pulsos carotídeos. Medição nos níveis pressóricos, ausculta cardíaca e exame de pulsos periféricos.

F) Exame Músculo Esquelético da Região Cervical:

a) O exame foi realizado seguindo as técnicas de Kidd (KIDD e Col., 1993) (**anexo VI**). Na posição sentada, o paciente era instruído a realizar os movimentos sugeridos com a maior amplitude possível. Com o examinador posicionado à frente do paciente, sugeria-se ao mesmo mover sua cabeça, sobre o seu eixo de gravidade, para o lado direito, e, posteriormente, para o lado esquerdo. O examinador poderia encorajar uma maior amplitude deste movimento, com a sua mão, realizando uma leve aplicação de força sobre o lado contralateral do ângulo da mandíbula. Com a outra mão o examinador poderia estabilizar o ombro ipsilateral. Posteriormente o paciente inclinaria lateralmente sua cabeça para o lado esquerdo, e, posteriormente, para o lado direito, enquanto o examinador sustentaria o ombro com uma das mãos, e, com a outra, aumentaria a amplitude do movimento, exercendo discreta pressão na região temporal contralateral. Para os movimentos de flexão e extensão, o paciente é observado de perfil, determinando-se sua habilidade em aproximar e afastar o queixo em relação ao osso externo.

b) Pesquisa do sinal do pinçar e rolar na região supraciliar esquerda e direita. A técnica caracterizava-se por: utilizando-se do polegar e do dedo indicador, forma-se uma prega, que promove movimentos de fricção (movimentos de rolar) na região estudada (**anexo VII**). O resultado era considerado anormal quando houvesse um aumento na espessura da prega na região superciliar, quando comparada com o outro lado.

c) Palpação do nervo occipital maior (NOM): a partir da protuberância occipital externa, 3cm lateralmente, e 2cm inferiormente, palpa-se a região pelo

qual supostamente o NOM encontra-se mais superficialmente emergindo das fibras dos tendão do músculo do trapézio [PIOVESAN e Col., 1999-B].

d) Percussão do nervo occipital maior: com martelo de exame neurológico, percute-se levemente a região localizada 3cm ao lado e 2cm abaixo da protuberância occipital externa. A presença de uma dor lancinante, com ou sem irradiação para a topografia do primeiro ramo do trigêmeo, caracteriza o sinal de Tinnel do NOM.

G) Exame neurológico. Dividindo em:

ESTADO MENTAL. Avaliação sucinta da função cognitiva, determinando-se orientação no tempo e no espaço.

SISTEMA SENSITIVO. a) Sensibilidade dolorosa exteroceptiva ou superficial, sendo testada a sensibilidade táctil; b) Sensibilidade dolorosa proprioceptiva, sensibilidade posicional, sensibilidade vibratória e sensibilidade à pressão.

NERVOS CRANIANOS. a) Nervo óptico: reflexos ópticos, acuidade visual, discriminação entre diferentes cores, campos visuais e exame oftalmoscópico bilateral; b) Nervo óculo-motor: posição e tamanho das pupilas, a resposta motora pupilar após a estimulação luminosa direta e consensual, e, finalmente, os movimentos oculares, excetuando-se aqueles realizados pelos músculos reto externo e oblíquo superior; c) Nervo abducente: testada a integridade dos músculos reto externo bilateral; d) Nervo troclear: testada a integridade do músculo oblíquo superior; e) Nervo trigêmeo, estuda-se a porção motora por meio de exames na força dos músculos mastigatórios. A porção sensitiva foi examinada por meio dos reflexos corneano e da sensibilidade táctil nos seus três

ramos (divisão oftálmica, maxilar e mandibular). Palpação bilateral do nervo supra-orbital, infra-orbital e mental, que correspondem ao primeiro, segundo e terceiros ramos do trigêmeo respectivamente; f) Nervo facial: examinada a mímica facial e o reflexo óculo orbicular. A porção sensorial não foi examinada; g) Nervo acústico: testes de Weber e de Rinne, utilizando-se de diapásão com 128 Hz de frequência; h) Nervo acessório: força muscular do esternocleidomastoideo e do músculo trapézio; i) Nervo hipoglosso: movimentos da língua.

SISTEMA MOTOR: a) Força muscular: avaliação de membros e músculos do pescoço, sendo considerada como normal força muscular grau V. Caracterizamos força muscular grau V quando o paciente vence a gravidade e resistências importantes ao seu movimento, sem apresentar fasciculações ou fadiga; b) Tônus muscular: considerado normal na ausência de hipertonia, hipotonia, rigidez ou miotonias; c) Volume muscular: considerado normal na ausência de atrofas musculares ou de hipertrofas musculares desproporcionais em somente um membro.

COORDENAÇÃO: Considerada normal com coordenação aos movimentos de index-nariz (eumetria) e aos movimentos alternantes em mãos (eudiadococinesia).

MARCHA: Considerada como normal na ausência de fraqueza muscular, ataxia ou espasticidade.

REFLEXOS: a) Profundos em membros superiores bíceps, tríceps e braquioradial e em membros inferiores, patelar, aquíleo. Foram considerados como normais reflexos grau 2+. b) Reflexos superficiais (cutâneos), reflexo

cutâneo abdominal e cutâneo plantar. A resposta foi considerada normal com presença de contração da musculatura abdominal e flexão dos dedos do pé.

3.2.2.2 ESTRATÉGIA PARA DESINTOXICAÇÃO MEDICAMENTOSA (PERÍODO "RUN IN")

Durante a primeira consulta, após a anamnese e os exames físicos específicos, procurou-se determinar a utilização de outros fármacos abortivos ou profiláticos para migrânea. Aqueles que faziam uso de qualquer tipo de medicamento foram encorajados à retirada do mesmo, e submetidos com os demais ao período de desintoxicação medicamentosa (período "run in") durante 30 dias.

Como placebo, foram manipuladas cápsulas contendo 200mg de amido, em cor azul e branca, embaladas em potes plásticos opacos rígidos com 30 cápsulas, que receberam o nome fantasia de Cidralina 200mg. As cápsulas foram produzidas em encapsuladora semi-automática, obedecendo a padrões de manipulação quanto à paramentação da equipe manipuladora e assepsia. Este material foi produzido pela Seção de Farmacotécnica, Serviço de Farmácia do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná, sob a responsabilidade da farmacêutica Izis Glae Bail Kaliski. Os pacientes foram orientados, como forma de tratamento inicial da migrânea, à utilização diária do medicamento no período noturno, às 21 horas. Quando ocorreram crises de migrânea, foi utilizado o succinato de sumatriptano (sumax[®]). A dose inicial usada foi de 25mg, meio comprimido de 50mg de sumatriptano, podendo haver repetições nesta dose, caso os sintomas álgicos não tivessem sido interrompidos ou amenizados em prazos

de 30 minutos, repetidos até a dose máxima de 100mg. Nas situações em que mesmo com a dose máxima sugerida não se obteve melhora, foi realizado o contato imediato com o responsável pelo protocolo. Após avaliação neurológica optava-se pela realização de cloridrato de metoclopramida (plasil^R), uma ampola diluída em 200ml de soro glicosado 5%, infundido endovenosamente em um período de duas horas. Caso não ocorresse melhora clínica após esta conduta terapêutica, o examinador decidiria pela exclusão do paciente deste protocolo. Todos os pacientes em cada visita médica recebiam 4 comprimidos de succinato de sumatriptano 50mg.

3.2.2.3 ESTRATÉGIA PARA AVALIAÇÃO CLÍNICA NO PERÍODO DE “RUN IN”

O período de “run in” foi utilizado como padrão referencial algico do paciente, sem efeito de nenhuma droga. Para isto, foi utilizada a escala visual analógica proposta por Huskisson, estruturada em um plano horizontal de 100 mm de comprimento, representados por um linha com dois pontos extremos: o ponto inicial (00mm) da linha denominado “sem dor” e o ponto final da linha (100mm) denominado “a pior dor imaginável do paciente” (**Anexo VIII**) [HUSKISSON, 1974]. Os pacientes foram orientados a marcar sobre esta linha de 100 mm um ponto que correspondesse ao nível da intensidade de sua dor. Foram utilizados como padrões de referência os dois pontos extremos, sem dor e pior dor imaginável. Neste estudo, foi empregada esta técnica agrupando-se a escala em uma distribuição diária com um conjunto de 30 dias, denominando-a de “Ficha de Avaliação da Escala Visual da Dor (VSA)” (**Anexo IX**). Os pacientes foram orientados a preencher, durante o dia de observação clínica, duas colunas,

a primeira contendo a data, e a segunda, localizada à direita da anterior, contendo a VSA. No final da ficha foi propositadamente estabelecido um exemplo a ser preenchido pelo paciente após devida orientação, no momento de sua inclusão. As escalas visuais demonstraram as principais características da cefaléia referindo-nos mais especificamente à frequência, à intensidade e à duração das crises. Por meio destas houve a possibilidade de confirmação diagnóstica da migrânea sem aura, de excluir-se qualquer outra cefaléia em comorbidade. Posteriormente as escalas visuais serviriam para quantificar o comportamento algíco destes pacientes após as diferentes intervenções terapêuticas. Foram quantificados como “sem dor” os pacientes que tinham preenchido estas escalas com valores iguais a 00mm; “dor leve”, quando os resultados fossem maiores que 00mm e menores que 30 mm; “moderado”, com valores maiores que 30mm e menores que 52mm, e dores “severas”, quando acima de 52 mm [COLLINS ET AL, 1997]. Procurou-se considerar como crises de migrânea aquelas cuja intensidade registrada na escala visual analógica para dor fosse moderada e severa.

3.2.2.4 ESTRATÉGIA PARA REAVALIAÇÃO APÓS PERÍODO “RUN IN”

Ao final do período “run in” os pacientes retornaram para avaliação médica. Esta consulta tinha um tempo médio de duração de 90 minutos e era constituída por:

a) **Anamnese geral:** O paciente foi reavaliado com ênfase sobre o comportamento de sua cefaléia nos últimos 30 dias de observação. Informações referentes a: intensidade da dor, frequência, duração, necessidade da utilização

de sumatriptano, e a quantidade de comprimidos ingeridos, foram registradas no seu protocolo. A ficha visual da dor (VSA) entregue ao examinador foi anexada ao protocolo.

b) **Exame físico geral:** Avaliação sucinta dos níveis pressóricos e a ausculta cardíaca.

3.2.3 PARÂMETROS OBJETIVOS DE AVALIAÇÃO CLÍNICA (ALGOMETRIA)

O algômetro de pressão, dolorímetro ou ainda algesímetro, foi utilizado para avaliar os níveis de percepção da pressão (limiar de dor) empregando-se os princípios técnicos propostos por Keele e por Sand [KEELE, 1954; SAND, 1997]. Para realização da algometria, utilizou-se um aparelho de algometria marca Somedic Sales AB, de fabricação Sueca. Para melhor entendimento dos procedimentos aplicados, dividiu-se o aparelho em quatro segmentos (**Anexo X**):

1) cano de estimulação. O local onde foram conectadas as específicas sondas de estimulação. O aparelho dispunha de três diferentes sondas de estimulação que poderiam ser conectadas por sistema de rosca, no sentido horário, com diâmetros de $0,5\text{cm}^2$, 1cm^2 e 2cm^2 , escolhidas conforme superfície corpórea a ser testada;

2) controle do aparelho. O local no aparelho onde todas os ajustes eletrônicos para algometria foram realizados. O sistema está composto por três botões, dispostos no sentido horizontal; à direita destes botões localizava-se o visor eletrônico. Designam como botão A o vermelho, e B e C os dois pretos, localizados ao lado deste;

3) corpo do aparelho. O corpo do aparelho era o local onde o examinador, com sua mão, sustentava o mesmo. É o local onde se localiza a bateria de 6 Volts do aparelho;

4) cabo de controle de interrupção do exame. O cabo de controle do aparelho é um dispositivo de aproximadamente um metro e meio, conectado ao bordo inferior do aparelho. Na sua porção distal, apresenta um botão capaz de interromper a mensuração do aparelho, acionando concomitantemente um alarme sonoro. Para o controle eletrônico do aparelho, seguiram-se os seguintes procedimentos descritos a seguir.

3.2.3.1 FUNCIONAMENTO DO APARELHO

1) Acionamento do botão "A" para ligar o aparelho.

2) Para o ajuste da sonda a ser adaptada à superfície de estimulação, foram acionados os botões "B e C" simultaneamente. No visor eletrônico, escolhem-se superfícies de estimulação de $0,5\text{cm}^2$, 1cm^2 e de 2cm^2 .

3) Para o ajuste de inclinação, pressionam-se novamente os botões "B" e "C" simultaneamente. Valores de 10 Kilo-pascal (50KPa/s) até 50 KPa/s podem ser utilizados. Utilizamos valores de 10kPa/s. Uma unidade (pascal) é igual à pressão de uma força de um newton distribuída uniformemente sobre uma superfície plana de área igual a um metro quadrado normal à sua direção.

4) Para limpar as medidas dos dispositivos eletrônicos, aciona-se novamente o botão "A".

5) Para desligar o aparelho, aciona-se o botão "B".

O procedimento algométrico foi realizado procurando determinar os valores de percepção dolorosa em diferentes momentos do estudo clínico. Os pontos anatômicos a serem estimulados visavam determinar os limiares de percepção à dor, para o primeiro ramo do trigêmeo (nervo supra-orbital), segundo ramo do trigêmeo (nervo infra-orbital), terceiro ramo do trigêmeo (mental), ramo posterior do nervo occipital (nervo occipital maior) e uma região muscular pericraniana (músculo temporal). Suas relações anatômicas e topográficas foram estipulados a partir dos estudos de Testut (**Anexo XI**) [TESTUT ET AL, 1979].

Para que todos os pacientes fossem submetidos a averiguações algométricas, sem variações anatômicas, durante as várias repetições, estabeleceu-se um protocolo anatômico para localização dos pontos a serem estimulados, seguindo-se referências anatômicas previamente determinadas [TESTUT ET AL, 1979]. Demarcaram-se os pontos, conforme o protocolo, com lápis giz (**Anexo XII**). A cada avaliação um total 10 pontos foram demarcados, cinco de cada lado do crânio. Antes de qualquer procedimento algométrico o aparelho era calibrado seguindo técnicas especiais (**Anexo XIII**). Após a demarcação de todos os pontos, iniciou-se propriamente o processo algométrico.

3.2.3.2 TÉCNICA PARA REALIZAÇÃO DO EXAME

1) Preparo do aparelho (algômetro) com superfícies de estimulação adaptadas à região anatômica a ser estudada: para as regiões supra-orbital, infra-orbital e mental, foi empregada a sonda de estimulação de $0,5\text{cm}^2$; para as regiões occipital maior e do músculo temporal, usou-se sonda de 1cm^2 . A cada

troca da sonda de estimulação o aparelho foi reajustado, conforme orientações anteriormente citadas.

2) O examinador com o aparelho em mãos aproxima-se em direção ao ponto demarcado, seguindo as técnicas de inclinação, e utilizando-se de uma velocidade de aproximação constante controlada pelo registro no visor do aparelho.

3) Utilizou-se uma pressão de inclinação de 10kPa/s nos pontos supra-orbital, infra-orbital, e mental, e de 20KPa/s nos pontos temporal e occipital maior.

4) A interrupção do exame era determinada pelo paciente, que acionava o interruptor ao sentir os primeiros sintomas dolorosos.

5) Empregou-se como sistemática de algometria uma seqüência em que o primeiro ponto a ser estimulado era o supra-orbital direito, partindo-se para o infra-orbital direito, mental direito, supra-orbital esquerdo, infra-orbital esquerdo, e, então o mental esquerdo, seguindo-se de duas outras repetições com a mesma sistemática. Após a troca das sondas de estimulação e ajustes no aparelho, as regiões temporal direita, occipital direita, occipital esquerda e temporal esquerda foram estudadas, também em uma série de três averiguações.

6) Todos os dados foram registrados após a sua obtenção na ficha de avaliação específica denominada Ficha de Algometria (**Anexo XIV**).

Previamente ao exame, todos os pacientes foram orientados sobre a necessidade de não usarem cigarros, café, chá, chocolate, ou qualquer outra substância estimulante, em um período de 12 horas antecedendo os procedimentos algométricos. Aqueles que não respeitaram estas orientações foram excluídos do protocolo. O tempo médio despendido entre a demarcação dos

pontos e o último ponto estimulado tinha uma duração aproximada de 40 minutos. Todos os pacientes foram rotineiramente orientados sobre o funcionamento do exame, e, antes de realizadas as averiguações que seriam incorporadas ao protocolo, todos os pontos foram medidos em caráter de aprendizado pelo paciente, sendo efetuadas várias repetições até o paciente estar certificado da compreensão do método.

3.2.4 ESTRATÉGIA DO SORTEIO PARA INFILTRAÇÃO

A sistematização para escolha das drogas foi realizada no Serviço de Farmácia do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná. A dose de cada paciente foi feita por meio de sorteio simples, e a dose seguinte foi escolhida em consequência da primeira (bupivacaína 0,5% ou placebo). O sorteio realizou-se no Serviço de Farmácia, permanecendo em sigilo até a abertura do protocolo. Foram preparadas um total de 124 doses, das quais 27 não foram utilizadas pela exclusão dos pacientes.

3.2.4.1 ESTRATÉGIA UTILIZADA PARA PREPARO DOS MEDICAMENTOS E CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Foram utilizadas duas substâncias farmacológicas, bupivacaína 0,5% e soro fisiológico 0,9%, que foram acondicionados em duas seringas de 1,5 ml. Ambas as doses, bupivacaína 0,5% e soro fisiológico, foram preparadas no Serviço de Farmácia Hospitalar, na Seção de Misturas Intravenosas, em ambiente limpo, com câmara de fluxo laminar horizontal e paramentação adequada. Utilizou-se bupivacaína 0,5% sem vasoconstritor, frascos/ ampola com 20 ml,

marca Cristália, retiradas do lote n.º 96081543 (controle interno do serviço de farmácia), com validade até agosto de 1999. Para o preparo do soro fisiológico foram utilizadas ampolas contendo 10 ml marca Darrow, retiradas do lote número 970560-A (controle interno do serviço de farmácia) com validade até maio de 2000. Duas seringas, de plástico, descartáveis, com volume de 3ml, foram preparadas, contendo 1,5 ml cada do material a ser estudado (soro fisiológico ou bupivacaína 0,5%). As seringas foram acondicionadas em campo cirúrgico medindo 40cm por 30cm, e este envolto em papel plástico, lacrado e identificado com etiqueta contendo apenas um código de segurança e identificação do Serviço de Farmácia. Para o controle das doses foram usadas etiquetas afixadas no campo cirúrgico, e devolvidas para o Serviço de Farmácia imediatamente após a infiltração dos pacientes. Nos casos de desistência do protocolo, o material foi devolvido ao Serviço de Farmácia, onde foram inutilizados.

3.2.5 ESTRATÉGIA PARA O POSICIONAMENTO DO PACIENTE DURANTE A INFILTRAÇÃO DO NERVO OCCIPITAL MAIOR

Para evitar a contração compensatória da musculatura posterior cervical, necessária para sustentar o peso da cabeça, dificultando a localização do nervo e posteriormente a sua infiltração, empregaram-se técnicas para identificar o ponto de gravidade da cabeça, posicionando-a e relaxando a musculatura cervical posterior (**anexo XV**) [VITAL,1986]. A cabeça do paciente foi discretamente inclinada em direção anterior, com o mesmo deslocando seu olhar aproximadamente 30 graus em direção inferior (ao solo). Utilizou-se como

orientação a linha naso-occipital, que deve estar neste momento horizontalmente alinhada com o solo. Os ombros foram adequadamente relaxados.

3.2.6 ESTRATÉGIA PARA LOCALIZAÇÃO DO PONTO A SER INFILTRADO

A técnica utilizada para identificação do ponto a ser infiltrado inicia-se com a localização da protuberância occipital externa. Partindo de uma linha imaginária 3cm lateral e 2cm abaixo desta, localiza-se o ponto ideal para a infiltração do nervo occipital maior (**Anexo XVI**) [VITAL,1989]. Para comprovar esta localização, pode-se confrontar este ponto com uma terceira linha imaginária partindo de um ponto médio localizado no pavilhão auricular externo, paralela à protuberância occipital externa. Para confirmação do bloqueio sobre o nervo, observa-se a ocorrência de sintomas de hipoestesia no território do mesmo, logo após a infiltração.

3.2.7 ESTRATÉGIA DE INFILTRAÇÃO DO NERVO

Após adequada técnica de posicionamento do paciente e da identificação dos pontos a serem infiltrados, foram seguidos os seguintes procedimentos:

1) Anti-sepsia da região a ser infiltrada, com álcool iodado, diretamente sobre o couro cabeludo, sem tricotomia.

2) A infiltração (**anexo XVII**) inicia-se com a introdução da agulha de 13X4.5, com um ângulo de 90 graus em relação ao paciente. Caso ocorra contato com as escamas ósseas, percebidas como um aumento da resistência à progressão da agulha, o examinador traciona a agulha cerca de 2mm em sua direção, injetando neste ponto cerca de 0,5ml; após traciona a agulha cerca de 3 a 4mm adquirindo

posição referencial para a continuidade do procedimento. Com agulha na posição referencial, inclinando-a para direita a 10 graus, penetra mais 3 a 4 mm e injeta-se neste local 0,3ml; retoma-se a posição referencial, inclina para a esquerda com 10 graus e se introduz 3 a 4 mm e injeta mais 0,3 ml. Como procedimento final retoma a posição referencial, primeiramente inclina-se 10 graus para cima e se introduz 3 a 4 mm, injeta 0,2ml e finalmente a partir da posição referencial inclina-se 10 graus para baixo, introduz-se 3 a 4mm e injetam-se os últimos 0,2ml da substância.

3) Retirada da agulha, procedendo dígito compressão sobre o local da infiltração, caso haja eventuais hemorragias.

4) Repetem-se os mesmos procedimentos sobre o território do outro nervo occipital maior.

5) Após as infiltrações, o material utilizado é desprezado, e as etiquetas de identificação são coladas juntamente com o nome completo do paciente, horário e data de infiltrações em receituário, intercorrências são anotadas e entregues ao Serviço de Farmácia do Hospital de Clínicas para controle interno. Os medicamentos não utilizados pela exclusão dos pacientes do protocolo foram devolvidos ao Serviço de Farmácia.

O tempo despendido para identificação e bloqueio do nervo bilateralmente foi de 15 minutos.

Ao término da infiltração o paciente recebe uma nova ficha de avaliação visual analógica de dor (VSA), quatro comprimidos de sumatriptano, 30 cápsulas de placebo e agendamento para retorno.

3.2.8 ESTRATÉGIA CLÍNICA PARA O PERÍODO DE “WASHOUT”

Durante os dois períodos de 30 dias, após a primeira e a segunda infiltração, os pacientes utilizaram medicamento placebo. Cápsulas contendo 200mg de amido, denominadas cidralina, foram prescritas para uso diário às 21 horas. As mesmas foram manipuladas conforme os padrões anteriormente referidos. Crises eventuais de migrânea foram tratadas com succinato de sumatriptano (sumax 50mg^R), doses iniciais de 25mg, seguidas de novas doses a cada 30 minutos, até o alívio dos sintomas. Quando as crises não eram controladas com dose máxima de 100mg de sumax, os pacientes foram submetidos ao cloridrato de metoclopramida (plasil^R), uma ampola diluída em 200ml de soro glicosado 5% com infusão lenta endovenosa durante 120 minutos. Pacientes que não respondiam satisfatoriamente ao tratamento sintomático proposto, foram excluídos do estudo. Durante os dois períodos de “washout”, todos os participantes preencheram a Ficha de Escala Visual Analógica para Dor (VSA). Estas fichas orientaram os pesquisadores quanto à evolução clínica da cefaléia, após a primeira e a segunda infiltrações, avaliando-se a frequência das crises, sua duração e sua intensidade.

3.2.9 ESTRATÉGIA PARA A SEGUNDA INFILTRAÇÃO

Ao final do primeiro período de “washout”, todos os pacientes foram submetidos à mesma seqüência de procedimentos, para a segunda infiltração:

- 1) **Anamnese geral.** Tempo despendido 10 minutos.

2) **Exame físico geral.** Inspeção dos níveis pressóricos e ausculta cardíaca. Palpação da região do nervo occipital maior, bilateral, e pesquisa de alterações sensitivas nesta topografia. Tempo despendido 5 minutos.

3) **Algometria.** Obedecendo aos critérios citados anteriormente. Tempo despendido 30 minutos.

4) **Infiltração dos nervos occipitais maiores.** Seguindo protocolo citado anteriormente. Utilização medicamentosa segundo fornecimento do serviço de farmácia. Tempo despendido 15 minutos.

5) **Agendamento.** Para retorno em 30 dias, e fornecimento de nova Escala Visual Analógica para Dor (VSA).

3.2.10 ESTRATÉGIA PARA AVALIAÇÃO FINAL

Durante a quarta consulta realizou-se:

1) **Anamnese geral.** Determinado o comportamento da cefaléia apresentada pelo paciente nesse período, e anotados os efeitos colaterais ou outros achados clínicos. Período de tempo despendido 15 minutos.

2) **Exame físico geral.** Inspeção dos níveis pressóricos e ausculta cardíaca. Palpação da região do nervo occipital maior bilateral e pesquisa de alterações sensitivas nesta topografia. Período de tempo despendido 5 minutos.

3) **Algometria.** Obedecendo aos critérios utilizados em todas os outros procedimentos. Período despendido 30 minutos.

4) **Conclusão do protocolo de infiltração.**

3.2.11 ESTRATÉGIA PARA O DELINEAMENTO DO PRIMEIRO PERÍODO DE “FOLLOW UP”

1) Pacientes assintomáticos no último período de “washout” foram orientados a suspender o uso de cidralina 200mg. Não foram utilizados medicamentos profiláticos; foram fornecidos dois comprimidos de succinato de sumatriptano (sumax) para serem usados nas mesmas doses e sistemática anteriormente descritas, com retorno em 30 dias. Tempo despendido 30 minutos.

2) Os pacientes com uma ou mais crises de migrânea durante o último período de “washout” receberam, dependendo de avaliação prévia e da tolerabilidade medicamentosa, tratamento profiláticos: a) nove pacientes (28,1%) amitriptilina 25 mg; b) quatorze pacientes (43,8%) propranolol 40mg; c) um paciente (3,1%), verapamil 80mg; d) um paciente (3,1%) fluoxetina e um paciente (3,1%) valproato de sódio. Eventuais crises foram abortadas com succinato de sumatriptano (sumax 50mg^R) com as doses e sistemática anteriormente citadas. Tempo despendido 30 minutos.

3.2.12 ESTRATÉGIA DE AVALIAÇÃO (“FOLLOW UP” DE 30 DIAS)

1) Os pacientes assintomáticos até a última consulta foram reavaliados, e orientados conforme seu comportamento dentro desse período: os que permaneceram assintomáticos foram orientados a retornar dentro de 60 dias, sem uso de medicamentos profiláticos; os que eventualmente apresentaram uma ou mais crises de migrânea neste período de “follow up” foram manejados com profiláticos, que variaram dependendo da tolerabilidade e da indicação. Em ambos

os grupos a presença da migrânea foi abortada com succinato de sumatriptano (sumax 50mg^R). Tempo despendido 30 minutos.

2) Os pacientes que iniciaram o uso de profiláticos foram reavaliados e orientados quanto à manutenção da medicação profilática. Tempo despendido 30 minutos.

3) Todos os pacientes foram orientados a retornar em 60 dias.

Esta consulta teve em média uma duração de 30 minutos.

3.2.13 ESTRATÉGIA DE AVALIAÇÃO (“FOLLOW UP” DE 90 DIAS)

1) Os pacientes assintomáticos até a última consulta foram reavaliados, e orientados segundo o seu comportamento dentro desse período: os que permaneceram assintomáticos foram encaminhados para o ambulatório de cefaléias do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná, sem receber medicamentos profiláticos; os que apresentaram uma crise ou mais de migrânea neste período de “follow up” foram manejados com profiláticos, que variaram dependendo da tolerabilidade e da indicação.

2) Os pacientes que já recebiam tratamento profilático foram avaliados em relação a sua adequação medicamentosa e desempenho clínico. Esta análise orientou quanto à manutenção ou à substituição terapêutica. Todos foram encaminhados para o ambulatório de cefaléias do Hospital de Clínica da Universidade Federal do Paraná.

Esta consulta teve em média uma duração de 30 minutos.

3.2.14 METODOLOGIA ESTATÍSTICA

Recorreu-se à análise descritiva dos dados por meio de tabelas e quadros.

Para a comparação dos dados Grupo Controle com o Grupo de Estudo e Abertura de Protocolo (Bupivacaína e Soro Fisiológico), foram utilizados os testes paramétrico “t de Student” e o não paramétrico “Qui-Quadrado”, e a Análise da Variância (ANOVA) (pelo software “Primer of Biostatistics”), para amostras independentes e relacionadas.

O nível de significância (ou probabilidade de significância) mínima adotado foi de 5% (0,05).

4- RESULTADOS

Este estudo observou 37 pacientes, que foram avaliados subjetivamente, através de escala visual analógica para dor. O preenchimento adequado permitiu a determinação de características semiológicas, tais como: número de crises, duração da crise (dor) e intensidade. Os limiares de percepção dolorosa foram avaliados, por meio de algometria, estabelecendo análises estatísticas entre as diferentes fases do estudo, e associando-os com o grupo controle.

4.1 ABERTURA DO PROTOCOLO

Dos 37 pacientes que participaram do estudo, 20 utilizaram bupivacaína como primeiro bloqueio terapêutico (BP-SF), três homens (15%) e 17 mulheres (85%), idade média de 37,1 anos. No grupo de pacientes que utilizaram soro fisiológico como primeiro bloqueio terapêutico (SF-BP), quatro eram homens (23,5%) e 13 mulheres (76,5%), com idade média de 37,6 anos (Quadro 2).

QUADRO 2 – SEXO E IDADE DO GRUPO DE ESTUDO EM RELAÇÃO À ABERTURA DO PROTOCOLO

DADOS	BUPIVACAÍNA (BP-SF) (n = 20)		SORO FISIOLÓGICO (SF-BP) (n = 17)	
	Número	%	Número	%
SEXO				
• Masculino	03	15,0	04	23,5
• Feminino	17	85,0	13	76,5
IDADE				
• Média \pm desvio padrão	37,1	\pm 8,4	37,6	\pm 8,1
• Mínima e máxima	19,0	e 51,0	19,0	e 53,0

4.2 AVALIAÇÃO ALGOMÉTRICA

4.2.1 AVALIAÇÃO ALGOMÉTRICA (BUPIVACAÍNA E SORO FISIOLÓGICO)

Os pacientes do grupo (BP-SF), após a primeira infiltração, apresentaram uma discreta redução nos valores algométricos médios, em relação ao período “run in”, exceto na região temporo-auricular esquerda. No período após a segunda infiltração todos os valores algométricos médios também se reduziram (Quadro 3). Os pacientes do grupo (SF-BP) após o primeiro procedimento anestésico demonstraram uma discreta redução nos valores algométricos médios, para todos os pontos e nos períodos após a primeira e segunda infiltração (Quadro 4).

QUADRO 3 – ESTATÍSTICA DESCRITIVA DA AVALIAÇÃO ALGOMÉTRICA DO GRUPO DE ESTUDO NA ABERTURA DO PROTOCOLO – GRUPO (BP-SF)

DADOS	ANTES DA 1ª INFILTRAÇÃO									
	Média		Desvio Padrão ⁽¹⁾		Mínimo		Máximo		Mediana	
Lados Direito (D) e Esquerdo (E)	D	E	D	E	D	E	D	E	D	E
• Occipital Maior	144,7	136,2	61,3	54,4	56,0	51,0	256,0	226,0	133,5	134,0
• Mental	64,6	63,0	33,1	41,9	30,0	27,0	153,0	215,0	53,0	52,5
• Supra-orbital	71,6	56,3	45,5	26,8	27,0	26,0	231,0	134,0	58,0	49,0
• Infra-orbital	64,4	63,2	30,3	35,9	25,0	28,0	141,0	163,0	57,0	51,0
• Temporo-auricular	127,2	120,6	48,3	44,1	43,0	46,0	212,0	208,0	122,5	109,0

DADOS	APÓS A 1ª INFILTRAÇÃO									
	Média		Desvio Padrão ⁽¹⁾		Mínimo		Máximo		Mediana	
Lados Direito (D) e Esquerdo (E)	D	E	D	E	D	E	D	E	D	E
• Occipital Maior	127,4	129,4	50,5	47,1	58,0	63,0	261,0	258,0	133,0	119,0
• Mental	57,2	56,8	32,4	31,9	27,0	27,0	137,0	143,0	48,0	45,0
• Supra-orbital	56,3	55,6	31,5	29,2	28,0	27,0	148,0	148,0	45,0	46,5
• Infra-orbital	58,5	59,9	32,8	36,4	29,0	29,0	145,0	169,0	46,5	45,0
• Temporo-auricular	119,2	124,2	54,5	50,8	51,0	53,0	254,0	237,0	108,0	118,5

DADOS	APÓS A 2ª INFILTRAÇÃO									
	Média		Desvio Padrão ⁽¹⁾		Mínimo		Máximo		Mediana	
Lado Direito (D) e Esquerdo (E)	D	E	D	E	D	E	D	E	D	E
• Occipital Maior	129,7	126,0	52,8	48,7	46,0	42,0	265,0	245,0	126,0	125,0
• Mental	57,2	53,8	36,7	36,1	21,0	24,0	175,0	180,0	44,5	42,0
• Supra-orbital	52,2	53,9	22,9	26,0	27,0	21,0	108,0	119,0	49,0	51,0
• Infra-orbital	58,4	55,7	40,2	30,9	25,0	18,0	205,0	153,0	47,0	50,0
• Temporo-auricular	121,0	118,2	55,6	51,4	38,0	40,0	260,0	239,0	112,0	115,0

(1) Desvio padrão muito elevado, recomenda-se utilizar a mediana.

QUADRO 4 – ESTATÍSTICA DESCRITIVA DA AVALIAÇÃO ALGOMÉTRICA DO GRUPO DE ESTUDO NA ABERTURA DO PROTOCOLO – GRUPO (SF-BP)

DADOS	ANTES DA 1ª INFILTRAÇÃO									
	Média		Desvio Padrão ⁽¹⁾		Mínimo		Máximo		Mediana	
Lado Direito (D) e Esquerdo (E)	D	E	D	E	D	E	D	E	D	E
• Occipital Maior	130,3	130,8	44,1	45,2	76,0	69,0	209,0	210,0	113,0	118,0
• Mental	61,1	57,8	27,6	28,8	38,0	29,0	127,0	120,0	52,0	42,0
• Supra-orbital	58,0	57,5	25,0	22,3	34,0	25,0	115,0	109,0	46,0	50,0
• Infra-orbital	65,2	60,4	31,5	30,0	36,0	27,0	144,0	120,0	53,0	47,0
• Temporo-auricular	111,1	121,0	42,6	38,8	63,0	68,0	207,0	201,0	96,0	110,0

DADOS	APÓS A 1ª INFILTRAÇÃO									
	Média		Desvio Padrão ⁽¹⁾		Mínimo		Máximo		Mediana	
Lado Direito (D) e Esquerdo (E)	D	E	D	E	D	E	D	E	D	E
• Occipital Maior	128,0	128,0	50,5	33,9	64,0	65,0	250,0	187,0	118,0	121,0
• Mental	54,7	50,3	18,8	18,9	24,0	22,0	101,0	92,0	49,0	42,0
• Supra-orbital	52,8	52,2	24,9	21,7	22,0	21,0	136,0	113,0	44,0	46,0
• Infra-orbital	56,0	56,0	22,1	23,5	26,0	25,0	124,0	125,0	52,0	50,0
• Temporo-auricular	107,6	113,0	41,1	38,6	58,0	54,0	207,0	198,0	100,0	106,0

DADOS	APÓS A 2ª INFILTRAÇÃO									
	Média		Desvio Padrão ⁽¹⁾		Mínimo		Máximo		Mediana	
Lado Direito (D) e Esquerdo (E)	D	E	D	E	D	E	D	E	D	E
• Occipital Maior	127,6	122,4	43,6	41,3	57,0	59,0	198,0	202,0	115,0	121,0
• Mental	51,0	52,3	23,0	23,0	25,0	25,0	119,0	121,0	46,0	46,0
• Supra-orbital	51,2	51,3	19,8	18,3	30,0	27,0	115,0	111,0	47,0	50,0
• Infra-orbital	53,9	54,2	23,3	22,8	31,0	26,0	133,0	127,0	53,0	48,0
• Temporo-auricular	108,9	115,8	37,6	42,9	53,0	55,0	182,0	187,0	102,0	98,0

(1) Desvio padrão muito elevado, recomenda-se utilizar a mediana.

4.2.2 AVALIAÇÃO ALGOMÉTRICA DO GRUPO CONTROLE

O grupo controle constituiu-se de 29 voluntários, que foram submetidos a uma única avaliação algométrica. Não se observou predominância, nos pontos estimulados, entre ambos os lados estudados (Quadro 5).

QUADRO 5 – ESTATÍSTICA DESCRITIVA DA AVALIAÇÃO ALGOMÉTRICA DO GRUPO CONTROLE

DADOS	Média	Desvio Padrão	Mínimo	Máximo	Mediana
Lado Direito					
• Occipital Maior	145,0	⁽¹⁾ 70,6	56,0	339,0	135,0
• Mental	46,2	13,8	17,0	83,0	-
• Supra-orbital	47,7	10,1	31,0	70,0	-
• Infra-orbital	53,9	⁽¹⁾ 18,4	28,0	98,0	48,0
• Temporo-auricular	123,6	⁽¹⁾ 59,6	54,0	288,0	113,0
Lado Esquerdo					
• Occipital Maior	143,4	⁽¹⁾ 72,9	45,0	339,0	131,0
• Mental	48,6	13,9	28,0	85,0	-
• Supra-orbital	45,2	11,7	27,0	80,0	-
• Infra-orbital	55,4	⁽¹⁾ 17,5	29,0	98,0	52,0
• Temporo-auricular	119,6	⁽¹⁾ 57,6	49,0	250,0	103,0

(1) Desvio padrão muito elevado, recomenda-se utilizar a mediana.

4.3 ANÁLISE DESCRITIVA DO COMPORTAMENTO ÁLGICO

4.3.1 NÚMERO DE CRISES

4.3.1.1 NÚMERO DE CRISES GRUPO (BP-SF)

Os 20 pacientes deste grupo manifestaram 73 crises (média 3,6 crises/paciente), durante o período “run in” (Quadro 6). Destes, um paciente apresentou somente uma crise leve. Nove pacientes apresentaram crises moderadas: dois (22,2%), uma única crise; um (11,1%) apresentou duas crises; três (33,4%) apresentaram três crises; dois (22,2%), tiveram cinco crises e um (11,1%) apresentou sete crises. Dez pacientes tiveram crises severas (intensas): um (10%) apresentou crise única; dois (20%) apresentaram duas crises; dois (20%),

três crises; um (10%) quatro crises; um (10%) cinco crises; um (10%), seis crises e um (10%) apresentou oito crises (Tabela 1).

QUADRO 6 – ESTATÍSTICA DESCRITIVA DA ESCALA VISUAL DO GRUPO (BP-SF) ANTES DA PRIMEIRA INFILTRAÇÃO PARA 20 PACIENTES ESTUDADOS COM 73 CRISES

DADOS	ANTES DA 1ª INFILTRAÇÃO				
	Média	Desvio Padrão	Mínimo	Máximo	Mediana
Número de Crises	3,6	⁽¹⁾ 2,3	1,0	8,0	3,0
Duração da Dor (dias)	1,8	⁽¹⁾ 0,8	1,0	3,0	2,0
Intensidade da Dor	⁽²⁾ 5,6	^(1,2) 2,3	⁽²⁾ 2,2	⁽²⁾ 10,0	⁽²⁾ 5,2

(1) Desvio padrão muito elevado, recomenda-se utilizar a mediana.

(2) Em (mm) segundo a escala visual analógica para dor.

Após a primeira infiltração, 16 pacientes apresentaram 51 crises (média de 3,2 crises/ paciente) (Quadro 7). Crises moderadas foram observadas em cinco pacientes: dois (40%) apresentaram três crises; dois (40%), quatro crises e um (20%) apresentou seis crises. Crises severas foram observadas em 11 pacientes: três (27,3%) apresentaram uma crise; três (27,3%), duas crises; um (9,1%) apresentou três crises; dois (18,2%) apresentaram quatro crises; um (9,1%) apresentou cinco crises e um (9,1%), seis crises (Tabela 2).

QUADRO 7 – ESTATÍSTICA DESCRITIVA DA ESCALA VISUAL DO GRUPO (BP-SF) APÓS A PRIMEIRA INFILTRAÇÃO PARA OS 16 PACIENTES ESTUDADOS COM 51 CRISES

DADOS	APÓS A 1ª INFILTRAÇÃO (BUPIVACAÍNA)				
	Média	Desvio Padrão	Mínimo	Máximo	Mediana
Número de Crises	3,2	⁽¹⁾ 1,6	1,0	6,0	3,0
Duração da Dor (dias)	1,7	⁽¹⁾ 0,8	1,0	3,0	2,0
Intensidade da Dor	⁽²⁾ 6,4	^(1,2) 2,7	⁽²⁾ 2,4	⁽²⁾ 10,0	⁽²⁾ 5,7

(1) Desvio padrão muito elevado, recomenda-se utilizar a mediana.

(2) Em (mm) segundo a escala visual analógica para dor.

Após a segunda infiltração, 18 pacientes manifestaram 44 crises (média de 2,4 crises/ paciente) (Quadro 8). Crises leves foram observadas somente em um paciente. Crises moderadas foram registradas em 12 pacientes: quatro (33,4%) apresentaram somente uma crise; dois (16,7%) apresentaram duas crises; quatro (33,3%), três crises; um (8,3%) apresentou quatro crises e um (8,3%) apresentou cinco crises. Crises severas foram identificadas em cinco pacientes: dois (40%) apresentaram somente uma crise; dois (40%), três crises e um (20%) apresentou seis crises (Tabela 3).

QUADRO 8 – ESTATÍSTICA DESCRITIVA DA ESCALA VISUAL DO GRUPO (BP-SF)
APÓS A SEGUNDA INFILTRAÇÃO PARA OS 18 PACIENTES
ESTUDADOS COM 44 CRISES

DADOS	APÓS A 2ª INFILTRAÇÃO – (SORO FISIOLÓGICO)				
	Média	Desvio Padrão	Mínimo	Máximo	Mediana
Número de Crises	2,4	⁽¹⁾ 1,5	1,0	6,0	2,5
Duração da Dor (dias)	1,4	⁽¹⁾ 0,6	1,0	3,0	1,0
Intensidade da Dor ⁽²⁾	5,2	⁽¹⁾ 2,6	2,8	10,0	3,9

(1) Desvio padrão muito elevado, recomenda-se utilizar a mediana.

(2) Em (mm) segundo a escala visual analógica para a dor.

TABELA 1 – NÚMERO DE CRISES EM RELAÇÃO À INTENSIDADE DA DOR PARA O GRUPO (BP-SF)

NÚMERO DE CRISES NO MÊS	ANTES DA 1ª INFILTRAÇÃO – BUPIVACAÍNA							
	Leve		Moderada		Severa		Total	
	N.º de Paciente	%	N.º de Paciente	%	N.º de Paciente	%	N.º de Paciente	%
1	01	100	02	22,2	01	10,0	04	20,0
2	-	-	01	11,1	02	20,0	03	15,0
3	-	-	03	33,4	02	20,0	05	25,0
4	-	-	-	-	01	10,0	01	5,0
5	-	-	02	22,2	01	10,0	03	15,0
6	-	-	-	-	01	10,0	01	5,0
7	-	-	01	11,1	-	-	01	5,0
8	-	-	-	-	02	20,0	02	10,0
TOTAL	01	100	09	100	10	100	20	100
RELAÇÃO	1,0 / paciente		3,3 / paciente		4,2 / paciente		3,6 / paciente	
NÚMERO DE CRISES NO MÊS	APÓS A 1ª INFILTRAÇÃO							
	Moderada		Severa		Total			
	N.º de Paciente	%	N.º de Paciente	%	N.º de Paciente	%	N.º de Paciente	%
1	-	-	-	-	03	27,3	03	18,8
2	-	-	-	-	03	27,3	03	18,8
3	02	40,0	-	-	01	9,1	03	18,7
4	02	40,0	-	-	02	18,2	04	25,0
5	-	-	-	-	01	9,1	01	6,2
6	01	20,0	-	-	01	9,0	02	12,5
TOTAL	05	100	-	-	11	100	16	100
RELAÇÃO	4,0 / paciente				2,8 / paciente		3,2 / paciente	
NÚMERO DE CRISES	APÓS A 2ª INFILTRAÇÃO							
	Leve		Moderada		Severa		Total	
	N.º	%	N.º	%	N.º	%	N.º	%
1	01	100	04	33,4	02	40,0	07	38,9
2	-	-	02	16,7	-	-	02	11,1
3	-	-	04	33,3	02	40,0	06	33,3
4	-	-	01	8,3	-	-	01	5,6
5	-	-	01	8,3	-	-	01	5,6
6	-	-	-	-	01	20,0	01	5,5
TOTAL	01	100	12	100	05	100	18	100
RELAÇÃO	1,0 / paciente		2,4 / paciente		2,8 / paciente		2,4 / paciente	

4.3.1.2 NÚMERO DE CRISES GRUPO (SF-BP)

Os 17 pacientes deste grupo apresentaram 62 crises (média 3,6 crises/paciente) no período “run in” (Quadro 9). Destes, cinco pacientes manifestaram crises moderadas: um (20%) apresentou somente uma crise; um (20%) três crises; dois (40%) apresentaram cinco crises e um (20%) apresentou seis crises. Crises

severas foram observadas em 12 pacientes: um (8,4%) apresentou somente uma crise; três (25%) apresentaram duas crises; três (25%) três crises; dois (16,6%) quatro crises; um (8,3%) apresentou cinco crises; um (8,3%) seis crises e um (8,3%) apresentou sete crises (Tabela 2).

QUADRO 9 – ESTATÍSTICA DESCRITIVA DA ESCALA VISUAL DO GRUPO
(SF-BP) ANTES DA PRIMEIRA INFILTRAÇÃO PARA
17 PACIENTES ESTUDADOS COM 62 CRISES

DADOS	ANTES DA 1ª INFILTRAÇÃO				
	Média	Desvio Padrão	Mínimo	Máximo	Mediana
Número de Crises	3,6	⁽¹⁾ 1,8	1,0	7,0	3,0
Duração da Dor (dias)	1,6	⁽¹⁾ 0,8	1,0	3,0	1,0
Intensidade da Dor	⁽²⁾ 5,9	^(1,2) 2,0	⁽²⁾ 3,1	⁽²⁾ 10,0	⁽²⁾ 5,5

(1) Desvio padrão muito elevado, recomenda-se utilizar a mediana..

(2) Em (mm) segundo a escala visual analógica para dor.

Após a primeira infiltração, 15 pacientes apresentaram 42 crises (média de 2,8 crises/ paciente) (Quadro 10). Crises moderadas foram observadas em sete pacientes: dois (28,6%) apresentaram somente uma crise; dois (28,6%), duas crises; um (14,3%) apresentou três crises; um (14,3%), quatro crises e um (14,3%) apresentou seis crises (Tabela 2). Crises severas foram identificadas em oito pacientes: um (12,5%) apresentou somente uma crise; três (37,5%) apresentaram duas crises; um (12,5%) apresentou três crises; dois (25%) apresentaram quatro crises e um (12,5%) apresentou cinco crises (Tabela 2).

QUADRO 10 – ESTATÍSTICA DESCRITIVA DA ESCALA VISUAL DO GRUPO (SF-BP)
APÓS A PRIMEIRA INFILTRAÇÃO PARA 15 PACIENTES
ESTUDADOS COM 42 CRISES

DADOS	APÓS A 1ª INFILTRAÇÃO (SORO FISIOLÓGICO)				
	Média	Desvio Padrão	Mínimo	Máximo	Mediana
Número de Crises	2,8	⁽¹⁾ 1,5	1,0	6,0	2,0
Duração da Dor (dias)	1,9	⁽¹⁾ 0,8	1,0	3,0	2,0
Intensidade da Dor	⁽²⁾ 5,8	^(1,2) 2,0	⁽²⁾ 2,7	⁽²⁾ 10,0	⁽²⁾ 5,3

(1) Desvio padrão muito elevado, recomenda-se utilizar a mediana.

(2) Em (mm) segundo a escala visual analógica para a dor.

Após a segunda infiltração, 11 pacientes apresentaram 28 crises (média de 2,5 crises/ paciente) (Quadro 11). Duas crises leves foram observadas em um paciente. Crises moderadas foram identificadas em dois pacientes: um (50%) apresentou somente uma crise e outro paciente (50%), duas crises. Crises severas foram observadas em oito pacientes: quatro (50%) apresentaram duas crises; três (37,5%), três crises e um (12,5%) apresentou seis crises (Tabela 2).

QUADRO 11 – ESTATÍSTICA DESCRITIVA DA ESCALA VISUAL DO GRUPO (SF-BP)
APÓS A SEGUNDA INFILTRAÇÃO PARA OS 11 PACIENTES
ESTUDADOS COM 28 CRISES

DADOS	APÓS A 2ª INFILTRAÇÃO				
	Média	Desvio Padrão	Mínimo	Máximo	Mediana
Número de Crises	2,5	⁽¹⁾ 1,3	1,0	6,0	2,0
Duração da Dor (dias)	1,5	⁽¹⁾ 0,6	1,0	3,0	1,0
Intensidade da Dor ⁽²⁾	6,7	⁽¹⁾ 2,7	3,0	10,0	7,4

(1) Desvio padrão muito elevado, recomenda-se utilizar a mediana

(2) Em (mm) segundo a escala visual analógica para dor.

TABELA 2 – NÚMERO DE CRISES EM RELAÇÃO À INTENSIDADE DA DOR PARA O GRUPO (SF-BP)

NÚMERO DE CRISES	ANTES DA 1ª INFILTRAÇÃO - SORO FISIOLÓGICO							
	Leve		Moderada		Severa		Total	
	N.º de Paciente	%	N.º de Paciente	%	N.º de Paciente	%	N.º de Paciente	%
1	-	-	01	20,0	01	8,4	02	11,8
2	-	-	-	-	03	25,0	03	17,6
3	-	-	01	20,0	03	25,0	04	23,5
4	-	-	-	-	02	16,7	02	11,8
5	-	-	02	40,0	01	8,3	03	17,6
6	-	-	01	20,0	01	8,3	02	11,8
7	-	-	-	-	01	8,3	01	5,9
8	-	-	-	-	-	-	-	-
TOTAL	-	-	05	100	12	100	17	100
RELAÇÃO	-	-	4,0 / paciente		3,5 / paciente		3,6 / paciente	
NÚMERO DE CRISES	APÓS A 1ª INFILTRAÇÃO - SORO FISIOLÓGICO							
	Moderada		Severa		Total			
	N.º de Paciente	%	N.º de Paciente	%	N.º de Paciente	%	N.º de Paciente	%
1		02	28,6	01	12,5	03	20,0	
2		02	28,6	03	37,5	05	33,3	
3		01	14,3	01	12,5	02	13,3	
4		01	14,3	02	25,0	03	20,0	
5		-	-	01	12,5	01	6,7	
6		01	14,2	-	-	01	6,7	
TOTAL		07	100	08	100	15	100	
RELAÇÃO		2,0 / paciente		2,9 / paciente		2,8 / paciente		
NÚMERO DE CRISES	APÓS A 2ª INFILTRAÇÃO - BUPIVACAÍNA							
	Leve		Moderada		Severa		Total	
	N.º	%	N.º	%	N.º	%	N.º	%
1	-	-	01	50,0	-	-	01	9,1
2	01	100,0	01	50,0	04	50,0	06	54,5
3	-	-	-	-	03	37,5	03	27,3
4	-	-	-	-	-	-	-	-
5	-	-	-	-	-	-	-	-
6	-	-	-	-	01	12,5	01	9,1
TOTAL	01	100	02	100	08	100	11	100
RELAÇÃO	1,0 / paciente		1,5 / paciente		2,9 / paciente		2,5 / paciente	

4.3.1.3 NÚMERO DE CRISES (EVOLUÇÃO)

Quando comparados globalmente os resultados obtidos nos três momentos, antes da primeira infiltração, após a primeira infiltração e após a segunda infiltração, tanto para o grupo (BP-SF) como para o grupo (SF-BP), observou-se uma redução no número de crises. O grupo (BP-SF) apresentou em média 3,6 crises/ paciente no período "run in" (Quadro 6); após a primeira infiltração apresentou em média 3,2 crises/ paciente (Quadro 7) e após a segunda infiltração, 2,4 crises/ paciente (Quadro 8). O grupo (SF-BP) apresentou em média 3,6 crises/ paciente no período "run in" (Quadro 9); após a primeira infiltração, 2,8 crises/ paciente (Quadro 10) e após a segunda infiltração, 2,5 crises/ paciente (Quadro 11).

A comparação individual entre a fase "run in" e após a primeira infiltração mostrou que o número de crises no grupo (BP-SF) aumentou em cinco pacientes (25%), permaneceu igual em três (15%) e diminuiu em 12 (60%) (Quadro 12). No grupo (SF-BP), aumentou em quatro (23,5%), permaneceu igual em três (17,7%) e reduziu em 10 (58,8%) (Quadro 12).

Nos períodos após a primeira e após a segunda infiltração o número de crises no grupo (BP-SF) aumento em seis pacientes (30%), diminuiu em oito (40%) e permaneceu igual em seis (30%) (Quadro 13); no grupo (SF-BP) aumentou em quatro (23,5%), diminuiu em nove (53%) e permaneceu igual em quatro pacientes (23,5%) (Quadro 13).

QUADRO 12 – EVOLUÇÃO DOS PACIENTES NA ABERTURA DO PROTOCOLO - ANTES DA PRIMEIRA INFILTRAÇÃO VERSUS APÓS A PRIMEIRA INFILTRAÇÃO

DADOS	GRUPO (BP-SF) (n = 20)		GRUPO (SF-BP) (n = 17)		TOTAL (n = 37)	
	N.º	%	N.º	%	N.º	%
Número de Crises						
• Aumentou	05	25,0	04	23,5	09	24,3
• Diminuiu	12	60,0	10	58,8	22	59,5
• Igual	03	15,0	03	17,7	06	16,2
Duração Média da Dor (dias)						
• Aumentou	05	25,0	10	58,8	15	40,5
• Diminuiu	13	65,0	05	29,4	18	48,7
• Igual	02	10,0	02	11,8	04	10,8
Intensidade Média da Dor						
• Aumentou	10	50,0	05	29,4	15	40,5
• Diminuiu	09	45,0	12	70,6	21	56,8
• Igual	01	5,0	-	-	01	2,7

NOTA: Bupivacaína → Livre de qualquer medicamento (placebo) x Bupivacaína (1ª)
Soro Fisiológico → Livre de qualquer medicamento (placebo) x Soro Fisiológico (1ª).

QUADRO 13 – EVOLUÇÃO DOS PACIENTES NA ABERTURA DO PROTOCOLO - APÓS A PRIMEIRA INFILTRAÇÃO VERSUS APÓS A SEGUNDA INFILTRAÇÃO

DADOS	GRUPO (BP-SF) (n = 20)		GRUPO (SF-BP) (n = 17)		TOTAL (n = 37)	
	N.º	%	N.º	%	N.º	%
Número de Crises						
• Aumentou	06	30,0	04	23,5	10	27,0
• Diminuiu	08	40,0	09	53,0	17	46,0
• Igual	06	30,0	04	23,5	10	27,0
Duração Média da Dor (dias)						
• Aumentou	06	30,0	03	17,7	09	24,3
• Diminuiu	11	55,0	13	76,5	24	64,9
• Igual	03	15,0	01	5,8	04	10,8
Intensidade Média da Dor						
• Aumentou	07	35,0	07	41,2	14	37,8
• Diminuiu	11	55,0	08	47,0	19	51,4
• Igual	02	10,0	02	11,8	04	10,8

NOTA: Bupivacaína → Bupivacaína (1ª) x Soro Fisiológico (2ª)
Soro Fisiológico → Soro Fisiológico (1ª) x Bupivacaína (2ª).

4.3.2 DURAÇÃO DA DOR

4.3.2.1 DURAÇÃO DA DOR GRUPO (BP-SF)

Neste grupo, e no período “run in”, 20 pacientes manifestaram 73 crises (duração média de 1,8 dias) (Quadro 6). Em 30 crises a duração foi de um dia (41,1%), em 25 (34,2%) duração de dois dias e em 18 (24,7%) duração de três dias (Tabela 3). Após a primeira infiltração, 16 pacientes apresentaram 51 crises (duração média de 1,7 dias) (Quadro 7). Em 25 crises a duração foi de um dia (49%), em 14 (27,5%) de dois dias e em 12 de três dias (23,5%) (Tabela 3). Após a segunda infiltração, 18 pacientes apresentaram 44 crises, (duração média de 1,4 dias) (Quadro 8). Em 29 crises (65,9%) a duração da crise foi de um dia, em 12 (27,3%), de dois dias e em três (6,8%), de três dias (Tabela 3).

TABELA 3 – DURAÇÃO DA DOR EM RELAÇÃO AOS PROCEDIMENTOS, NA ABERTURA DO PROTOCOLO

DURAÇÃO (dias)	GRUPO (BP-SF)					
	Antes da 1ª Infiltração		Após a 1ª Infiltração		Após a 2ª Infiltração	
	N.º	%	N.º	%	N.º	%
1	30	41,1	25	49,0	29	65,9
2	25	34,2	14	27,5	12	27,3
3	18	24,7	12	23,5	03	6,8
N.º Total de Crises	73	100,0	51	100,0	44	100,0

DURAÇÃO (dias)	GRUPO (SF-BP)					
	Antes da 1ª Infiltração		Após a 1ª Infiltração		Após a 2ª Infiltração	
	N.º	%	N.º	%	N.º	%
1	35	56,5	16	38,0	17	60,7
2	15	24,2	13	31,0	09	32,2
3	12	19,3	13	31,0	02	7,1
N.º Total de Crises	62	100,0	42	100,0	28	100,0

4.3.2.2 DURAÇÃO DA DOR GRUPO (SF-BP)

Neste grupo e no período “run in”, 17 pacientes apresentaram 62 crises (duração média de 1,6 dias) (Quadro 9). Em 35 crises (56,5%) a duração foi de um dia, em 15 (24,2%) duração de dois dias, e em 12 (19,3%) duração de três dias (Tabela 3). Após a primeira infiltração 15 pacientes apresentaram 42 crises (duração média de 1,9 dias) (Quadro 10). Em 16 crises (38%) a duração foi de um dia, em 13 (31%) duração de dois dias e em 13 (31%) duração de três dias (Tabela 3). Após a segunda infiltração, 11 pacientes apresentaram 28 crises (duração média de 1,5 dias) (Quadro 11). Em 17 crises (60,7%) a duração foi de um dia, em 9 (32,2%) de dois dias e em duas (7,1%) de três dias (Tabela 3).

4.3.2.3 DURAÇÃO DA DOR (EVOLUÇÃO)

Quando comparados globalmente os resultados obtidos nos três momentos, antes da primeira infiltração, após a primeira e após a segunda infiltração para o grupo (BP-SF) observou-se uma queda na duração média das crises. [Duração média de 1,8 dias no período “run in” (Quadro 6), 1,7 dias após a primeira infiltração (Quadro 7) e 1,4 dias após a segunda infiltração (Quadro 8)]. No grupo (SF-BP) foi registrado inicialmente um aumento e posteriormente uma queda na duração média das crises [Duração média de 1,6 dias no período “run in” (Quadro 9), 1,9 dias após a primeira infiltração (Quadro 10) e 1,5 dias após a segunda infiltração (Quadro 11)].

A comparação individual entre a fase “run in” e após a primeira infiltração mostrou que a duração média das crises no grupo (BP-SF) aumentou em 5 pacientes (25%), diminuiu em 13 (65%) e permaneceu igual em dois (10%)

(Quadro 12); no grupo (SF-BP) aumentou em 10 (58,8%), diminuiu em 5 (29,4%) e permaneceu igual em dois (11,8%) (Quadro 12).

Nos períodos após a primeira e a segunda infiltração, identificou-se que a duração média das crises: no grupo (BP-SF), aumentou em seis (30%), diminuiu em 11 (55%) e permaneceu igual em três (15%) (Quadro 12); no grupo (SF-BP), aumentou em três (17,7%), diminuiu em 13 (76,5%) e permaneceu igual em um (5,8%) (Quadro 12).

4.3.3 INTENSIDADE DA DOR

4.3.3.1 INTENSIDADE DA DOR GRUPO (BP-SF)

Neste grupo e no período “run in”, 20 pacientes apresentaram crises com uma intensidade média de 56 mm na escala visual analógica da dor (Quadro 6). Para um paciente (5%) as crises foram consideradas leves, nove (45%) foram consideradas moderadas e dez (50%) foram consideradas severas (Tabela 4).

Após a primeira infiltração, 16 pacientes apresentaram crises com intensidade média de 64mm na escala visual analógica da dor (Quadro 7). Para cinco (31,2%) as crises foram consideradas de intensidade moderada e 11 (68,8%) intensidade severa (Tabela 4).

Após a segunda infiltração, 18 pacientes apresentaram crises com intensidade média de 52mm na escala visual analógica da dor (Quadro 8). Destes um (5,5%) apresentaram crises de intensidade leve, 12 (66,7%) de moderada intensidade e cinco (27,8%) de intensidade severa (Tabela 4).

TABELA 4 – INTENSIDADE DA DOR EM RELAÇÃO AOS PROCEDIMENTOS, NA ABERTURA DO PROTOCOLO

INTENSIDADE DA DOR	GRUPO (BP-SF)					
	Antes da 1ª Infiltração		Após a 1ª Infiltração		Após a 2ª Infiltração	
	N.º	%	N.º	%	N.º	%
Leve	01	5,0	-	-	01	5,5
Moderada	09	45,0	05	31,2	12	66,7
Severa	10	50,0	11	68,8	05	27,8
Nº Total de Pacientes	20	100	(1) 16	100	(2) 18	100

INTENSIDADE DA DOR	GRUPO (SF-BP)					
	Antes da 1ª Infiltração		Após a 1ª Infiltração		Após a 2ª Infiltração	
	N.º	%	N.º	%	N.º	%
Leve	-	-	-	-	01	9,1
Moderada	05	29,4	07	46,7	02	18,2
Severa	12	70,6	08	53,3	08	72,7
Nº Total de Pacientes	17	100	(3) 15	100	(4) 11	100

(1) Quatro pacientes (20,0%) não apresentaram nenhuma dor.

(2) Dois pacientes (10,0%) não apresentaram nenhuma dor.

(3) Dois pacientes (11,8%) não apresentaram nenhuma dor.

(4) Seis pacientes (35,3%) não apresentaram nenhuma dor.

4.3.3.2 INTENSIDADE DA DOR GRUPO (SF-BP)

Neste grupo, e no período “run in”, 17 pacientes apresentaram crises com uma intensidade média de 59mm na escala visual analógica da dor (Quadro 9). Para cinco (29,4%) as crises apresentavam intensidade moderada e 12 (70,6%) severa intensidade (Tabela 4).

Após a primeira infiltração, 15 pacientes apresentaram crises com intensidade média de 58mm na escala visual analógica da dor (Quadro 10). Para sete (46,7%) as crises foram consideradas de intensidade moderada, 8 (53,3%) de intensidade severa (Tabela 4).

Após a segunda infiltração, 11 pacientes apresentaram crises com intensidade média de 67mm na escala visual analógica da dor (Quadro 11). Para

um paciente (9,1%) a crise foi de intensidade leve, dois (18,2%) de intensidade moderada e oito (72,7%) de intensidade severa (Tabela 4).

4.3.3.3 INTENSIDADE DA DOR (EVOLUÇÃO)

Quando comparamos globalmente os resultados obtidos nos três momentos, antes da primeira infiltração, após a primeira e após a segunda infiltração: para o grupo (BP-SF) observou-se inicialmente que a intensidade das crises aumentaram, para posteriormente apresentar uma queda [56mm no período "run in" (Quadro 6), 64mm após a primeira infiltração (Quadro 7) e 52 mm após a segunda infiltração (Quadro 8)]; para o grupo (SF-BP) observou-se uma discreta queda inicial para posterior acréscimo [59mm no período "run in" (Quadro 9), 58mm após a primeira infiltração (Quadro 10) e 67mm após a segunda infiltração (Quadro 11)].

A comparação individual entre a fase "run in" e após a primeira infiltração mostrou que a intensidade média das crises no grupo (BP-SF) aumentou em 10 pacientes (50%), diminuiu em 9 (45%) e permaneceu igual em um (5%); no grupo (SF-BP) aumentou em 5 (29,4%), diminuiu em 12 (70,6%) (Quadro 12).

No período após a primeira infiltração e após a segunda infiltração a intensidade média das crises no grupo (BP-SF) aumentou em 7 (35%), diminuiu em 11 (55%) e permaneceu igual em dois (10%); no grupo (SF-BP) aumentou em 7 (41,2%), diminuiu em 8 (47%) e permaneceu igual em dois (11,8%) (Quadro 13).

4.4 RESULTADO DOS TESTES ESTATÍSTICOS

4.4.1 ANÁLISE ESTATÍSTICA ALGOMÉTRICA

4.4.1.1 ANÁLISE ESTATÍSTICA ALGOMÉTRICA ENTRE OS GRUPOS DE ESTUDO E GRUPO CONTROLE

Na comparação do grupo controle com os grupos de estudo (período “run in”), em relação à avaliação algométrica, foi constatado que os pacientes do grupo de estudo apresentaram valores algométricos superiores do lado direito para os nervos mental ($p=0,008$) e supra-orbital ($p=0,017$) e do lado esquerdo, para o nervo supra-orbital ($p=0,022$). As demais comparações não apresentaram diferenças estatisticamente significativa (Quadro 15).

QUADRO 14 – RESULTADO DOS TESTES APLICADOS NA COMPARAÇÃO DOS DADOS DA AVALIAÇÃO ALGOMÉTRICA DO GRUPO CONTROLE COM O GRUPO ESTUDO (FASE “RUN IN”)

DADOS	RESULTADO DO TESTE	TESTE APLICADO	VALOR TABELADO	SIGNIFICÂNCIA
SEXO	0,07	Qui-Quadrado	$p = 0,786$	NS
IDADE	- 1,49	t de Student	$p = 0,141$	NS
AVALIAÇÃO ALGOMÉTRICA				
• Lado Direito				
• Occipital Maior	0,20	ANOVA	$p = 0,655$	NS
• Mental	7,61	“	$p = 0,008$	S
• Supra-orbital	6,02	“	$p = 0,017$	S
• Infra-orbital	2,84	“	$p = 0,097$	NS
• Temporo-auricular	0,09	ANOVA	$p = 0,770$	NS
• Lado Esquerdo				
• Occipital Maior	0,41	ANOVA	$p = 0,526$	NS
• Mental	2,85	“	$p = 0,096$	NS
• Supra-orbital	5,55	“	$p = 0,022$	S
• Infra-orbital	0,94	“	$p = 0,336$	NS
• Temporo-auricular	0,01	ANOVA	$p = 0,922$	NS

4.4.1.2 ANÁLISE ESTATÍSTICA ALGOMÉTRICA ENTRE GRUPOS (BP-SF) E (SF-BP) NAS DIFERENTES FASES DO ESTUDO

A análise dos valores algométricos, nos diferentes pontos e em diferentes fases (antes da primeira infiltração, após a primeira infiltração e após a segunda infiltração) e em ambos os grupos, não mostrou diferenças estatisticamente significativas (Quadro 15).

4.4.2 ANÁLISE DA ESCALA VISUAL (NÚMERO DE CRISES)

4.4.2.1 NÚMERO DE CRISES - AVALIAÇÃO INDIVIDUAL E COMPARATIVA DOS GRUPOS (BP-SF) E (SF-BP)

A análise demonstrou que o número de crises referentes ao período antes da primeira infiltração, após a primeira infiltração e após a segunda infiltração não apresentou, isoladamente, diferenças estatisticamente significativas para o grupo (BP-SF) (Quadro 16) e para o grupo (SF-BP) (Quadro 17). A comparação entre os dois grupos (BP-SF) versus (SF-BP) evidenciou que não foram entre si diferentes estatisticamente significativos, no período antes da primeira infiltração ($p=0,997$), após a primeira infiltração ($p=0,501$) e após a segunda infiltração ($p=0,855$) (Quadro 18).

QUADRO 15 – RESULTADO DOS TESTES APLICADOS NA COMPARAÇÃO DOS DADOS DA AVALIAÇÃO ALGOMÉTRICA DO GRUPO DE ESTUDO EM RELAÇÃO À ABERTURA DO PROTOCOLO GRUPO (BP-SF) VERSUS (SF-BP)

DADOS	RESULTADO DO TESTE	TESTE APLICADO	VALOR TABELADO	SIGNIFICÂNCIA
SEXO	0,06	Qui-Quadrado	p = 0,811	NS
IDADE	- 0,24	t de Student	p = 0,814	NS
AVALIAÇÃO ALGOMÉTRICA				
• Antes da 1ª Infiltração				
• Lado Direito				
• Occipital Maior	0,65	ANOVA	p = 0,425	NS
• Mental	0,12	"	p = 0,730	NS
• Supra-orbital	1,22	"	p = 0,278	NS
• Infra-orbital	0,01	"	p = 0,937	NS
• Temporo-auricular	1,12	ANOVA	p = 0,296	NS
• Lado Esquerdo				
• Occipital Maior	0,10	ANOVA	p = 0,748	NS
• Mental	0,18	"	p = 0,670	NS
• Supra-orbital	0,02	"	p = 0,886	NS
• Infra-orbital	0,07	"	p = 0,794	NS
• Temporo-auricular	0,00	ANOVA	p = 0,979	NS
• Após a 1ª Infiltração				
• Lado Direito				
• Occipital Maior	0,00	ANOVA	p = 0,971	NS
• Mental	0,08	"	p = 0,777	NS
• Supra-orbital	0,14	"	p = 0,715	NS
• Infra-orbital	0,07	"	p = 0,793	NS
• Temporo-auricular	0,51	ANOVA	p = 0,479	NS
• Lado Esquerdo				
• Occipital Maior	0,01	ANOVA	p = 0,917	NS
• Mental	0,55	"	p = 0,463	NS
• Supra-orbital	0,16	"	p = 0,695	NS
• Infra-orbital	0,15	"	p = 0,704	NS
• Temporo-auricular	0,55	ANOVA	p = 0,462	NS
• Após a 2ª Infiltração				
• Lado Direito				
• Occipital Maior	0,02	ANOVA	p = 0,900	NS
• Mental	0,36	"	p = 0,554	NS
• Supra-orbital	0,02	"	p = 0,887	NS
• Infra-orbital	0,17	"	p = 0,687	NS
• Temporo-auricular	0,58	ANOVA	p = 0,451	NS
• Lado Esquerdo				
• Occipital Maior	0,06	ANOVA	p = 0,814	NS
• Mental	0,02	"	p = 0,886	NS
• Supra-orbital	0,12	"	p = 0,736	NS
• Infra-orbital	0,03	"	p = 0,867	NS
• Temporo-auricular	0,02	ANOVA	p = 0,880	NS

QUADRO 16 – RESULTADO DOS TESTES APLICADOS NA COMPARAÇÃO DOS DADOS DA AVALIAÇÃO DA ESCALA VISUAL DO GRUPO DE ESTUDO, NOS TRÊS MOMENTOS DOIS A DOIS NO GRUPO (BP-SF)

DADOS	ANTES DA 1ª x APÓS A 1ª INFILTRAÇÃO			
	Resultado do Teste	Teste Aplicado	Valor Tabelado	Significância
ESCALA VISUAL				
• Número de Crises	0,46	ANOVA	p = 0,500	NS
• Duração (dias)	0,38	"	p = 0,539	NS
• Intensidade da Dor	3,32	"	p = 0,071	NS
DADOS	APÓS A 1ª x APÓS A 2ª INFILTRAÇÃO			
	Resultado do Teste	Teste Aplicado	Valor Tabelado	Significância
ESCALA VISUAL				
• Número de Crises	1,90	ANOVA	p = 0,177	NS
• Duração (dias)	4,93	"	p = 0,029	S
• Intensidade da Dor	4,55	"	p = 0,035	S

QUADRO 17 – RESULTADO DOS TESTES APLICADOS NA COMPARAÇÃO DOS DADOS DA AVALIAÇÃO DA ESCALA VISUAL DO GRUPO DE ESTUDO, NOS TRÊS MOMENTOS DOIS A DOIS NO GRUPO (SF-BP)

DADOS	ANTES DA 1ª x APÓS A 1ª INFILTRAÇÃO			
	Resultado do Teste	Teste Aplicado	Valor Tabelado	Significância
ESCALA VISUAL				
• Número de Crises	2,03	ANOVA	p = 0,164	NS
• Duração (dias)	3,42	"	p = 0,067	NS
• Intensidade da Dor	0,13	"	p = 0,715	NS
DADOS	APÓS A 1ª x APÓS A 2ª INFILTRAÇÃO			
	Resultado do Teste	Teste Aplicado	Valor Tabelado	Significância
ESCALA VISUAL				
• Número de Crises	0,20	ANOVA	p = 0,657	NS
• Duração (dias)	6,21	"	p = 0,015	S
• Intensidade da Dor	2,78	"	p = 0,100	NS

QUADRO 18 – RESULTADO DOS TESTES APLICADOS NA COMPARAÇÃO DOS DADOS DA AVALIAÇÃO DA ESCALA VISUAL ENTRE OS GRUPOS (BP-SF) VERSUS (SF-BP)

DADOS	RESULTADO DO TESTE	TESTE APLICADO	VALOR TABELADO	SIGNIFICÂNCIA
ESCALA VISUAL				
• Antes da 1ª Infiltração				
• Número de Crises	0,00	ANOVA	p = 0,997	NS
• Duração (dias)	2,26	"	p = 0,135	NS
• Intensidade da Dor	1,04	"	p = 0,311	NS
• Após a 1ª Infiltração				
• Número de Crises	0,46	ANOVA	p = 0,501	NS
• Duração (dias)	1,14	"	p = 0,289	NS
• Intensidade da Dor	1,37	"	p = 0,245	NS
• Após a 2ª Infiltração				
• Número de Crises	0,03	ANOVA	p = 0,855	NS
• Duração (dias)	0,13	"	p = 0,718	NS
• Intensidade da Dor	5,66	"	p = 0,020	S

4.4.3 DURAÇÃO DAS CRISES

4.4.3.1 DURAÇÃO DAS CRISES - AVALIAÇÃO INDIVIDUAL E COMPARATIVA DOS GRUPOS (BP-SF) E (SF-BP)

A duração das crises, referentes ao período antes da primeira infiltração e após a primeira infiltração, não apresentou, isoladamente em cada um dos grupos, diferenças estatisticamente significativas para o grupo (BP-SF) ($p=0,539$) (Quadro 16) e para o (SF-BP) ($p=0,067$) (Quadro 17). A comparação do período após a primeira infiltração com o período após a segunda infiltração mostrou diferenças estatisticamente significativas para o grupo (BP-SF) ($p=0,029$) (Quadro 16) e para o grupo (SF-BP) ($p=0,015$) (Quadro 17). A comparação entre os grupos (BP-SF) versus (SF-BP) nos três momentos, antes da primeira infiltração ($p=0,135$), após a primeira infiltração ($p=0,289$) e após a segunda infiltração ($p=0,718$), não mostrou diferenças estatisticamente significativas (Quadro 18).

4.4.4 INTENSIDADE DAS CRISES

4.4.4.1 INTENSIDADE DAS CRISES - AVALIAÇÃO INDIVIDUAL E COMPARATIVA DOS GRUPOS (BP-SF) E (SF-BP).

A intensidade das crises, referentes ao período antes da primeira infiltração e após a primeira infiltração, não apresentou, isoladamente, diferenças estatisticamente significativas para o grupo (BP-SF) ($p=0,071$) (Quadro 16) e para o grupo (SF-BP) ($p=0,715$) (Quadro 17). A comparação do período após a primeira infiltração com o período após a segunda infiltração mostrou diferenças estatisticamente significativas para o grupo (BP-SF) ($p=0,035$) (Quadro 16). Para o grupo (SF-BP), nesta fase, não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas ($p=0,100$) (Quadro 17). A comparação entre os grupos (BP-SF) versus (SF-BP) nos momentos antes da primeira ($p=0,311$) e após a primeira infiltração ($p=0,245$) não mostrou diferenças na intensidade das crises estatisticamente significativas. Entretanto, no período após a segunda infiltração houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos ($p=0,020$) (Quadro 18).

4.5 “FOLLOW UP”

Dos 37 pacientes que completaram o estudo, 32 (86,5%) foram reavaliados em um período de 30 dias, e 90 dias após o término do protocolo. Observou-se que, ao final dos primeiros 30 dias, 10 pacientes (31,3%) permaneciam assintomáticos, 16 (50%) haviam apresentado uma crise de migrânea, dois (6,2%) haviam apresentado duas crises, três (9,4%) haviam apresentado três crises e um

(3,1%) havia apresentado cinco crises (Quadro 19). No último "follow up" (90 dias) oito pacientes (25%) permaneciam assintomáticos, seis (18,8%) haviam apresentado uma crise, sete (21,9%), duas crises; três (9,4%), três crises; três (9,4%), quatro crises; dois (6,2%), seis crises, e três (9,3%), nove crises.

QUADRO 19 – "FOLLOW UP" DOS PACIENTES

DADOS	NÚMERO	PERCENTUAL
Número de Crises - 30 dias		
• Nenhuma	10	31,3
• Uma	16	50,0
• Duas	02	6,2
• Três	03	9,4
• Cinco	01	3,1
Número de Crises - 90 dias		
• Nenhuma	08	25,0
• Uma	06	18,8
• Duas	07	21,9
• Três	03	9,4
• Quatro	03	9,4
• Seis	02	6,2
• Nove	03	9,3
Número de Crises – Evolução		
• Aumentou	20	62,5
• Diminuiu	01	3,1
• Igual	11	34,4
Profilático		
• Nenhum	06	18,8
• Amitriptilina	09	28,1
• Beta-bloquador	14	43,8
• Verapamil	01	3,1
• Fluoxetina	01	3,1
• Valproato de Sódio	01	3,1
Efeitos Colaterais		
• Nenhum	29	90,6
• Dor Occipital (Tipo: Compressiva)	01	3,2
• Tontura	01	3,1
• Cefaléia (Tipo: Punhaladas)	01	3,1

Evolutivamente a frequência das crises aumentou em 20 pacientes (62,5%), diminuiu em um (3,1%) e permaneceu igual em 11 (34,4%) (Quadro 19). Para os pacientes que apresentaram uma ou mais crises, utilizou-se como medicação profilática: amitriptilina em 9 (28,1%); beta bloqueadores (propranolol[®] 40mg) em 14 (43,8%); verapamil 80mg (Dilacoron[®]) em um (3,1%); cloridrato de fluoxetina 20mg (Verotina[®]) em um (3,1%) e valproato de sódio 300mg (Depakene[®]) em um (3,1%). Seis pacientes permaneceram assintomáticos, não sendo utilizado medicamentos profiláticos em um período de 3 meses (Quadro 19).

4.6 EFEITOS COLATERAIS

Durante o “follow up” de 90 dias, não foram registrados efeitos colaterais em 29 pacientes (90,6%); um (3,2%) apresentou dor tipo compressiva, contínua de fraca intensidade, sem fatores de piora ou melhora, localizada sobre o local da infiltração (nervo occipital maior direito) 15 dias após o término do protocolo; um (3,1%) relatou quadros vertiginosos e um (3,1%) relatou o surgimento de cefaléia idiopática em punhaladas (Quadro 19).

5- DISCUSSÃO

5.1 O BLOQUEIO DO NERVO OCCIPITAL MAIOR ALTERA O COMPORTAMENTO ÁLGICO DE PACIENTES PORTADORES DE MIGRÂNEA SEM AURA

Poucos estudos mostraram, de maneira experimental, o efeito clínico obtido após a manipulação nociceptiva periférica sobre o nervo occipital maior (NOM) durante as crises de migrânea. Pacientes portadores de migrânea sem aura, após serem submetidos à infiltração do nervo occipital maior (NOM) e do nervo supra-orbital (NSO) com 0,5 a 1ml de Bupivacaína 0,5%, durante as crises, apresentaram uma redução no número de ataques, no consumo de analgésicos, na duração e na intensidade das crises. A redução da sensibilidade e um decremento nas informações nociceptivas centrais associadas a sua ação sobre a atividade simpática periférica (perivascular) parecem justificar os resultados apresentados [CAPUTI e Col., 1997]. Neste trabalho, os resultados obtidos podem ser questionados, uma vez que a metodologia empregada para a seleção dos pacientes não foi adequadamente esclarecida, o que poderia eventualmente agrupar aos pacientes migranosos pacientes portadores de cefaléia cervicogênica. No entanto, outro estudo, com metodologia semelhante, mostrou que o bloqueio do NOM e do NSO (1,5ml de Lidocaína) durante as crises de cefaléia cervicogênica, cefaléia do tipo tensional e migrânea não promovia redução na intensidade e na duração das crises de migrânea [BOVIM e Col., 1992]. Estudos experimentais, no período assintomático da migrânea, objetivando a determinação da influência do NOM (após o seu bloqueio anestésico), na gênese

(número de crises), na duração e na modulação da dor (intensidade das crises), não foram até o momento descritos.

5.1.1 NÚMERO DE CRISES

O número de crises que um migranoso apresenta está diretamente relacionado com os mecanismos etiopatogênicos. Estes mecanismos não foram adequadamente esclarecidos até o presente momento. A influência sobre o paciente de fatores externos e internos na gênese da migrânea são evidências que suportam a teoria de que mais de uma estrutura cerebral está envolvida na gênese das crises [HENRYK-GUTT e Col., 1973; GOMERSALL e Col., 1973; PEATFIELD e Col., 1984]. Se um determinado medicamento consegue alterar o número de crises, deduz-se que ele foi capaz de agir sobre um ou mais destes diversos mecanismos.

A influência positiva do NOM sobre esses mecanismos e sobre o número de crises foi comprovada nos estudos de Caputi [CAPUTI e Col., 1997] e descartada nos estudos de Bovim [BOVIM e Col., 1992].

Neste estudo o número de crises apresentou uma redução em ambos os grupos. No grupo (BP-SF) observou-se uma queda de 3,6 crises no período "run in" para 3,2 crises após a primeira infiltração e 2,4 crises após a segunda infiltração. No grupo (SF-BP) observou-se uma queda de 3,6 crises no período "run in" para 2,8 crises após a primeira e 2,5 crises após a segunda infiltração. Entre os dois grupos não houve diferenças estatisticamente significativas,

demonstrando que a infiltração do NOM não altera o comportamento relativo ao número de crises.

O presente estudo está de acordo com achados anteriores [BOVIM e Col., 1992] demonstrando que o NOM, apesar de participar diretamente da nocicepção cervical e indiretamente da nocicepção trigeminal [GOADSBY e Col., 1997-A], não influencia a etiopatogênia da migrânea, não alterando desta maneira o número de crises.

O NOM e mais especificamente o núcleo caudal do trigêmeo assumem importância secundária na origem (número de crises) da migrânea, pois apresentam uma influência indireta dentro dos processos etiopatogênicos. Os eventos neurofisiológicos responsáveis pela gênese da migrânea podem estar relacionados com a depressão alastrante neocortical (SD) [GARDNER-MEDWIN e Col., 1994]. A SD, a partir de substâncias nociceptivas produzidas ao nível do interstício neocortical, estimulará o núcleo caudal do trigêmeo, indiretamente por meio do núcleo da rafe, substância cinzenta periaquedutal e "locus ceruleus", iniciando toda a cascata nociceptiva que culminará com a migrânea [ANTON e Col., 1991; MOSKOWITZ e Col., 1993; WEILLER e Col., 1995]. Estes mesmos conceitos podem ser questionados a partir de recentes estudos que mostram que DAN não altera o metabolismo neuronal ao nível do núcleo caudal do trigêmeo [INGVARDSEN e Col., 1997].

5.1.2 DURAÇÃO DAS CRISES

A duração das crises está relacionada diretamente com os mecanismos fisiopatológicos da doença. Após o início dos eventos geradores do desequilíbrio nociceptivo central SD e conseqüente surgimento da migrânea, uma verdadeira disputa entre forças nociceptivas irá surgir no cenário desta doença. De um lado, mecanismos de inibição nociceptiva central e periférico irão aparecer, em diferentes sítios e em diferentes momentos, na tentativa de interromper o desequilíbrio nociceptivo, originado, por outro lado, pela SD. O tempo necessário para o restabelecimento deste equilíbrio dependerá diretamente da capacidade de funcionamento das vias inibitórias e indiretamente do potencial de desequilíbrio nociceptivo produzido pela SD.

A inibição periférica pode ser obtida pelo bloqueio pré-sináptico, ao nível dos aferentes nociceptivos, e pós-sináptico sobre projeções neuronais ou ao nível dos interneurônios [SESSLE, 1987]. Para o controle central, foram encontrados sítios como a substância cinzenta periaquedutal, núcleo magno da rafe, "locus ceruleus", núcleo rubro, núcleo reticular lateral, núcleo pretectal anterior, núcleo ventro póstero-medial do tálamo e o córtex somatossensorial que, agindo direta e indiretamente sobre o núcleo caudal do trigêmeo, tentam readquirir o equilíbrio nociceptivo [SESSLE e Col., 1981; DOSTROVSKY e Col., 1982; DOSTROVSKY e Col., 1983; ATWEH e Col., 1985; STRASSMAN e Col., 1986; DAVIS e Col., 1986; SOTGIU, 1986; TSUBAKOWA e Col., 1986; SESSLE e Col., 1987; CHIANG e Col., 1991].

Estudos anteriores mostraram que a duração das crises podem ser alteradas, para menos, após a infiltração do NOM e do NSO [CAPUTI e Col.,

1997], enquanto outros demonstram que a infiltração do NOM e do NSO não produz efeito sobre a duração das crises de migrânea [BOVIM e Col., 1992].

Neste estudo não foram observadas diferenças estatisticamente significativas entre os dois grupos ou dentro de cada um dos grupos (BP-SF) ou (SF-BP). Não foram encontradas na literatura, exceto estudos de Caputi [CAPUTI e Col., 1997], evidências que sustentem a participação do NOM no controle direto da duração das crises de migrânea. Acredita-se que se o NOM participa deste controle, ele é ofuscado por um grande número de vias inibitórias corticais superiores.

5.1.3 INTENSIDADE

A intensidade das crises também está diretamente relacionada com os mecanismos fisiopatológicos desta doença. Os estímulos antidrômicos, originados inicialmente da DAN após passarem pelo núcleo caudal do trigêmeo, chegam às terminações livres dos nociceptores; neste local agem com efeito despolarizador das terminações livre, liberando neurotransmissores (substância P, peptídeo relacionado ao gene da calcitonina e neurokinina A) [VINCENT, 1998-A]. Os neurotransmissores, além de serem liberados na membrana sináptica produzindo a inflamação neurogênica, irão também adquirir um fluxo retrogrado em direção ao tálamo. Até chegarem ao córtex somatossensitivo duas estruturas podem potencializar estes estímulos retrógrados, produzindo uma verdadeira amplificação na intensidade das crises: ativação dos receptores de N-metil-D-aspartato (localizados no núcleo caudal do trigêmeo) originando os mecanismos de “wind-up” (hiperexcitabilidade neuronal) [DAVIS e Col., 1987]; e córtex posterior do

cíngulo (CPC) (Área 23 e 31 de Brodmann) [HSIEH e Col., 1995; VOGT e Col., 1996]. Outras estruturas podem atuar indiretamente sobre o CPC, por meio de uma rede funcionante que monitoriza e integra os estímulos sensoriais, substância cinzenta periventricular do mesencéfalo e substância cinzenta periaquedutal [VOGT e Col., 1992; DEVINSKY e Col., 1992].

O estudo conduzido por Caputi mostrou que a infiltração do NOM e do NSO produziu, durante as crises de migrânea, redução na intensidade das mesmas (CAPUTI e Col., 1997). Entretanto, os resultados de Bovim mostram que os procedimentos sobre o NOM e NSO não alteram o comportamento álgico, no que se refere à intensidade (BOVIM e Col., 1992).

Neste estudo observou-se que o comportamento álgico dos pacientes migranosos após a infiltração do NOM (Bupivacaína e Soro Fisiológico) possui características próprias. Os pacientes do grupo (BP-SF) apresentaram um aumento médio na intensidade de suas crises (de 56 mm na escala analógica visual da dor "VSA" no período "run in" para 64mm no período após a primeira infiltração). Ao contrário de estudos anteriores, os resultados deste estudo mostraram que as crises nos primeiros 30 dias após a infiltração com BP aumentaram de intensidade. Os resultados podem ser atribuídos ao efeito "volume" que o anestésico produz ao nível da infiltração com distensão de tecidos conectivos e musculares ao redor do nervo. Porém, no grupo (SF-BP) submetido ao mesmo volume de droga e com as mesmas técnicas a intensidade da dor, oscilou de 59mm no período "run in" para 58mm no período após a primeira infiltração, demonstrando que o efeito deveria estar relacionado muito mais com o

tipo de droga do que com os efeitos físicos produzidos pela inoculação da substância.

Após o segundo bloqueio anestésico, foram identificadas novas particularidades. Os pacientes do grupo (BP-SF) submetidos neste momento ao SF apresentaram uma redução na intensidade das crises (de 64mm após a primeira infiltração para 52mm após a segunda infiltração). Os pacientes do grupo (SF-BP) submetidos neste momento a BP apresentaram um aumento na intensidade das crises (de 58 mm após a primeira infiltração para 67 mm após a segunda infiltração). Estes dados demonstram que a BP produzia um aumento na intensidade das crises em qualquer um dos grupos (BP-SF) e (SF-BP) durante os 30 dias após a sua administração, e uma redução na intensidade média das crises após 60 dias de sua administração [somente o grupo (BP-SF) foi acompanhado por um período de 60 dias após a infiltração com BP].

O desconhecimento do comportamento algico induzido pela infiltração do NOM com BP proporcionou erro metodológico no grupo (SF-BP). Este grupo foi acompanhado somente por um período de 30 dias após o uso da BP, ao passo que o efeito deste fármaco sobre a nocicepção necessitava de um período com 60 dias de observação.

Neste estudo observou-se que a BP potencializava a intensidade das crises de migrânea, dentro dos 30 dias após a sua administração. Os mecanismos responsáveis por este padrão são desconhecidos até o momento. Pacientes com cefaléia cervicogênica, submetidos ao bloqueio anestésico com BP, apresentaram padrão semelhante (aumento da intensidade da dor) até dois dias após a infiltração do NOM [VINCENT e Col., 1998-B].

Numa tentativa de explicar os resultados, obtidos neste estudo, hipoteticamente especulou-se a influência dos receptores do NMDA. É conhecido que, após os receptores do NMDA serem estimulados, estes produzem a amplificação e o prolongamento contínuo das informações nociceptivas levando a um estado de hiperexcitabilidade neuronal, chamado de mecanismos de “wind up” [DAVIS e Col., 1987]. Os receptores NMDA também medeiam, pós sinapticamente, a despolarização das fibras do tipo C, que produzem ativação do cordão espinhal em ratos, e controlam a liberação de substância P nas lâminas I e II do corno dorsal espinhal cervical [NAGY e Col., 1996; MARVIZÒN e Col., 1997]. A ativação dos receptores do NMDA produz também estímulos sobre os neurônios excitatórios nociceptivos trigemino-talâmicos que medeiam a nocicepção dentro do núcleo caudal do trigêmeo [WANG e Col., 1996]

O bloqueio do NOM (fibras do tipo C) reduz a possibilidade da influência sensorial sobre os neurônios dinâmicos de amplo alcance [MENDEL e Col., 1965] e, assim, sobre os receptores do NMDA. Desta maneira ocorrerá uma redução dos mecanismos de “wind up”, diminuição da liberação de substância P nas lâminas I e II do corno dorsal espinhal cervical, redução dos estímulos excitatórios sobre os nociceptores trigemino-talâmicos e conseqüente redução na intensidade da dor. Entretanto, este estudo mostra em seus resultados que a intensidade das crises aumentou. Isto demonstrou que os receptores do NMDA, ao nível do núcleo caudal do trigêmeo, não sofreram inibição pela BP?

A ausência de mecanismos de convergência, não especificamente ao nível dos receptores do NMDA (fibras do tipo C oriunda do NOM não convergindo para o núcleo caudal do trigêmeo), foi descartada por estudos recentes [SJAASTAD e

Col., 1986; PFAFFENRATH e Col., 1987; GOADSBY e Col., 1997-A; PIOVESAN e Col., 1998-A]. Então, se mecanismos de convergência existem, esta convergência poderia ser inibitória? Na tentativa de justificar os achados deste estudo, especulou-se, hipoteticamente, que as fibras do tipo C, oriundas do NOM, após convergirem para o núcleo caudal do trigêmeo (especificamente sobre os receptores do NMDA), apresentarão efeito inibitório. Quando o NOM é bloqueado os seus efeitos inibitórios sobre os receptores do NMDA ao nível do núcleo caudal do trigêmeo desaparecem, potencializando os mecanismos de “wind up” do trigêmeo. Isto permitiria que o sistema trigeminal ficasse livre de seu antagonista natural, promovendo um acréscimo na intensidade das crises de migrânea dentro de 30 dias após a infiltração.

Recentemente sugeriu-se que o metabolismo encontrado no núcleo caudal do trigêmeo após estímulos do NOM poderia não estar relacionado com mecanismos de convergência excitatória, porém significaria um aumento da atividade metabólica de neurônios inibitórios. Estes achados e estas hipóteses ainda são especulativos, não havendo nenhuma evidência satisfatória que as comprove experimentalmente [GOADSBY e Col., 1997-A].

Uma vez que a ação direta da BP não pode estar relacionada com o córtex do cíngulo, o seu efeito poderá ser sobre o NMDA ou qualquer outra estrutura ao nível do tronco cerebral. Os verdadeiros mecanismos que levaram aos achados deste estudo não podem ser comprovados, porém evidências irrefutáveis, aqui apresentadas, sugerem o envolvimento de mecanismos mais complexos dentro do núcleo caudal do trigêmeo dos que até aqui conhecidos.

6- CONCLUSÕES

O presente estudo permite concluir que:

- 1) O bloqueio anestésico do nervo occipital maior, em pacientes com migrânea sem aura, não altera o número e a duração média das crises.
- 2) O bloqueio anestésico do nervo occipital maior, em pacientes com migrânea sem aura, promove um aumento na intensidade média das crises em um período de 30 dias imediatos à administração da droga, com posterior melhora da intensidade média das crises ao final de 60 dias.
- 3) Os resultados permitem concluir que o nervo occipital maior participa ativamente na modulação nociceptiva craniana em pacientes portadores de migrânea sem aura.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Aicardi G, Guiffrida R, Rapisarda C, Albe-Fessard D. Effects of cortical spreading depression on spontaneous activity of red nucleus cells in the guinea pig. *Arch Ital Biol* 1988;126:1999-2023.
- Angus-Leppan H, Lambert GA, Boers P, Zagami AS, Olausson B. Craniovascular nociceptive pathways relay in the upper cervical spinal cord in the cat. *Neurosci Lett* 1992;137:203-6.
- Anton F, Herdegen T, Peppel P, Leah JD. c-fos-like immunoreactivity in rat brainstem neurons following noxious chemical stimulation of the nasal mucosa. *Neuroscience* 1991;41:629-41.
- Anthony DM. Unilateral migraine or occipital a neuralgia? In: Clifford RF. *New advances in headache research*. London: Smith Gordon, 1989: 39-43.
- Anthony M, Rasmussem BK. Migraine without aura. In: Olesen J, Tfel-Hansen P, Welch KMA. *The headaches*. New York: Reven Press, 1993: 255-61.
- Apkarian VA. Functional imaging of pain: new insights regarding the role of the cerebral cortex in human pain perception. *Semin Neurosci* 1995;7:279-93.
- Arbab MAR, Delgado T, Wiklund L, Svendgaard NA. Brainstem terminations of the trigeminal and upper spinal ganglia innervation of the cerebrovascular system: WGA-HRP transganglionic study. *J Cereb Blood Flow Metab* 1988;8:54-63.
- Atweh SF, Dajani BM, Saadé N, Jabbur SJ. Supraspinal inhibition of trigeminal input into sunucleus caudalis by dorsal column stimulation. *Brain Res* 1985;348:401-4.
- Back T, Kohno K, Hossmann KA. Cortical negative DC deflections following middle cerebral artery occlusion and KCl-induced spreading depression: effect on blood flow, tissue oxygenation, and electroencephalogram. *J. Cereb Blood Flow and Metab* 1994;14:12-9.
- Barbirolli B, Montagna P, Cortelli P, Fanicello R, Iotti S, Munari L, Pierangeli G, Zaniol P, Lugaresi E. Abnormal brain and muscle energy metabolism shown by ³¹P magnetic resonance spectroscopy in patients affected by migraine with aura. *Neurology* 1992;42:1209-14.
- Barcker PB, Boska MD, Butterworth EJ, Hearshen D, Aurora TK, Norris L, Duyn JH, Moonen CTW, Welch KMA. Phosphorus and proton MR spectroscopic imaging in migraine. *Proc Soc Magnetic Res* 1995;1:139.
- Bing Z, Villanueva L, Le Bars D. Acupuncture and diffuse noxious inhibitory controls: naloxene-reversible depression of activities of trigeminal convergent neurons. *Neuroscience* 1990;37:809-18.

- Blau JN, Dexter SL. The site of pain origin during migraine attacks. *Cephalalgia* 1981;1:143-7.
- Blau JN. Adult migraine: the patient observed. In: Blau JN. *Migraine: Clinical, therapeutic, conceptual and research aspects*. London: Chapman and Hall, 1987: 3-30.
- Blau JN, Thavapalan M. Preventing migraine: A study of precipitating factors. *Headache* 1988;8:481-3.
- Blau JN. Migraine postdromes: Symptoms after attacks. *Cephalalgia* 1991;5:229-31.
- Blau JN, Path FRC, MacGregor MB. Migraine and the neck. *Headache* 1994;34:88-90.
- Bovim G, Sand T. Cervicogenic headache, migraine without aura and tension-type headache. Diagnostic blockade of greater occipital and supra-orbital nerves. *Pain* 1992;51:43-8.
- Bresolin N, Martinelli P, Barbiroli B, Zaniol P, Ausenda C, Montagna P, Gallanti A, Comi GP, Scarlato G, Lugaresi E. Muscle mitochondrial DNA deletion and ³¹P NMR spectroscopy alternations in a migraine patient. *J Neurol Sci* 1991;104:182-9.
- Butterworth JF, Strichartz GR. Molecular mechanisms of local anesthesia: A review. *Anesthesiology* 1990;72:711-34.
- Buzzi MG, Sakas DE, Moskowitz MA. Indomethacin and acetylsalicylic acid block neurogenic plasma protein extravasation in rat dura mater. *Eur J Pharmacol* 1989;65:252-8.
- Buzzi MG, Moskowitz MA. The antimigraine drug, sumatriptan (GR 43175) selectively blocks neurogenic plasma extravasation from blood vessels in dura mater. *Br J Pharmacol* 1990;99:202-6.
- Callahan M, Raskin N. A controlled study of dihydroergotamine in the treatment of acute migraine headache. *Headache* 1986;26:168-71.
- Campbell JN, LaMotte RH. Latency to detection of first pain. *Brain Res* 1983;266:203-8.
- Caputi CA, Firetto V, Luzi FM. Il blocco anestetico del nervo grande occipitale nelle cefalee primarie: Considerazioni a proposito di quattro casi di complessa interpretazione. *Confinia Cephalalgica* 1994;1:27-33.

- Caputi CA, Firetto V. Therapeutic blockade of greater occipital and supraorbital nerves in migraine patients. *Headache* 1997;37:174-9.
- Celentano DO, Stewart WF, Linet MS. The relationship of headache symptoms with severity and duration of attacks. *J Clin Epidemiol* 1990;43:983-94.
- Chapman V, Wildman MA, Dickenson AH. Distinct electrophysiological effects of two spinally administered membrane stabilising drugs, bupivacaine and lamotrigine. *Pain* 1997;71:285-95.
- Chiang CY, Dostrovsky JO, Sessle BJ. Periaqueductal gray matter and nucleus raphe magnus involvement in anterior pretectal nucleus-induced inhibition of jaw-opening reflex in rats. *Brain Res* 1991;544:71-8.
- Cogdignola A, Tarroni P, Clementi F, Pollo A, Lovallo M, Carbone E, Sher E. Calcium channel subtypes controlling serotonin release from human small cell lung carcinoma cell lines. *J Biol Chem* 1993;268:2640-7.
- Coghill RC, Talbot JD, Evans AC, Meyer E, Gjedde A, Bushnell MC, Duncan GH. Distributed processing of pain and vibration by the human brain. *J Neurosci* 1994;14:4095-108.
- Collins SL, Moore RA, McQuay HJ. The visual analogue pain intensity scale: what is moderate pain in millimetres? *Pain* 1997;72:95-7.
- Conner HE, Feniuk W, Humphrey PPA. Characterization of 5-HT receptors mediating contraction of canine and primate basilar artery by use of GR43175, a selective 5-HT₁-like receptor agonist. *Br J Pharmacol* 1989;96:379-87.
- Costa AR, Monzillo PH, Sanvito WL. Uso de clorpromazina para tratamento de cefaléia no serviço de emergência. *Arq Neuropsiquiatr* 1998;56(3-B):565-8.
- Cotariu D, Zaidman JL, Evans S. Neurophysiological and biochemical changes evoked by valproic acid in the central nervous system. *Prog Neurobiol* 1990;34:343-54.
- Couch JR Jr, Diamond S. Status migrainosus: causative and therapeutic aspects. *Headache* 1983;23:94-101.
- Davies SN, Lodge D. Evidence for involvement of N-methyl-D-aspartate receptors in 'wind up' of class 2 neurones in the dorsal horn of the rat. *Brain Res* 1987;424:402-6.
- Davis KD, Dostrovsky JO. Responses of feline trigeminal spinal tract nucleus neurons to stimulation of the middle meningeal artery and sagittal sinus. *J Neurophysiol* 1988;59:648-66.

- Davis KD, Taylor SJ, Crawley AP, Wood ML, Mikulis DJ. Functional MRI of pain and attention-related activation the human cingulate cortex. *J Neurophysiol* 1997;77:3370-80.
- Devinsky O, Morrel MJ, Vogt BA. Contributions of anterior cingulate cortex to behaviour. *Brain* 1995;118:279-306.
- Dickenson AH. Spinal cord pharmacology of pain. *Br J Anaesth* 1995;75:193-201.
- Dimitriadou V, Buzzi MG, Moskowitz MA, Theoharides TC. Trigeminal sensory fiber stimulation induces morphological changes reflectin secretion in rat dura mater mast cell. *Neuroscience* 1991;44:97-112
- Dimitriadou V, Buzzi MG, Theoharides T, Moskowitz MA. Ultrastructural evidence for neurogenically mediated changes in blood vessels of the rat dura mater and tongue following antidromic trigeminal stimulation. *Neuroscience* 1992;48:187-203.
- Doenicke A, Brand J, Perren VL. Possible benefit of GR 43175, a novel 5-HT₁-like receptor agonist, for the acute treatment of severe migraine. *Lancet* 1988; (1) 8598: 1309-1311.
- Dostrovsky JO, Hu JW, Sessle BJ, Sumino R. Stimulation sites in periaqueductal gray, nucleus raphe magnus and adjacent regions effective in suppressing oral-facial reflexes. *Brain Res* 1982;252:287-97.
- Dostrovsky JO, Shah Y, Gray BG. Descending inhibitory influences from periaqueductal gray, nucleus raphe magnus, and adjacent reticular formation. II. Effects on medullary dorsal horn nociceptive and nonnociceptive neurons. *J Neurophysiol* 1983;49:948-60.
- Dostrovsky JO, Davis KD, Kawakita K. Central mechanisms of vascular headaches. *Can. J. Physiol. Pharmacol* 1991;69:652-8.
- Edvinsson L, Hara H, Uddman R. Retrograde tracing of nerve fibers to the rat middle cerebral artery with true blue: colocalization with different peptides. *J Cereb Blood Flow Metab* 1989;9:212-8.
- Edvinsson L, Goadsby PJ. Neuropeptides in migraine and cluster headache. *Cephalalgia* 1994;14:320-7.
- Erulkar SD. Chemically mediated synaptic transmission: An overview. In: Siegel GJ, Agranoff BW, Albers RW, Molinoff PB. *Basic neurochemistry*. 5th ed. New York: Raven Press, 1994: 181-208.
- Feindel W, Penfield W, McNaughton F. The tentorial nerves and localization of intracranial pain in man. *Neurology* 1960;10:555-63.

- Ferrari MD, Saxena PR. On serotonin and migraine: a clinical and pharmacological review. *Cephalalgia* 1993;13:151-65.
- Ferrari MD, Saxena PR. 5HT₁ receptors in migraine pathophysiology and treatment. *Eur J Neurol* 1995;2:5-21.
- Gallai V, Sarchielli P, Firenze C, Trequattrini A, Paciaroni M, Usai F, Palumbo R. Endothelin-1 in migraine and tension-type headache. *Acta Neurol Scand* 1994;89:47-55.
- Gallai V, Sarchielli P, Carboni F, Benedetti P, Mastropaolo C, Puca F. Applicability of the 1988 IHS criteria to headache patients under the age of 18 years attending 21 Italian headache clinics. *Headache* 1995;35:146-53.
- Gardner-Medwin AR, Van Bruggen N, Williams SR, Ahier RG. Magnetic resonance imaging of propagating waves of spreading depression in the anaesthetized rat. *J Cereb Blood Flow Metab* 1994;14:7-11.
- Goadsby PJ, Zagami AS. Stimulation of the superior sagittal sinus increases metabolic activity and blood flow in certain regions of the brainstem and upper cervical spinal cord of the cat. *Brain* 1991;114:1001-11.
- Goadsby PJ, Edvinsson L. The trigeminovascular system and migraine: Studies characterizing cerebrovascular and neuropeptide changes seen in humans and cats. *Ann Neurol* 1993;33:48-56.
- Goadsby PJ, Hoskin KL. Inhibition of trigeminal neurons by intravenous administration of the serotonin (5HT) 1B/D receptor agonist zolmitriptan (311C90): are brainstem sites a therapeutic target in migraine? *Pain* 1996;67:355-9.
- Goadsby PJ, Knight YE, Hoskin KL. Stimulation of the greater occipital nerve increases metabolic activity in the trigeminal nucleus caudalis and cervical dorsal horn of the cat. *Pain* 1997a;73:23-8.
- Goadsby PJ, Hoskin KL. The distribution of trigeminovascular afferents in the non-human primate brain macaca nemestrina: a c-fos immunocytochemical study. *J Anat* 1997b;190:367-75.
- Göbel H, Petersen-Braun M, Soyka D. The epidemiology of headache in Germany: a nationwide survey of a representative sample on the basis of the headache classification of the International Headache Society. *Cephalalgia* 1994;14:97-106.
- Gomersall JD, Stuart A. Variations in migraine attacks with changes in weather conditions. *Int J Biometeorol* 1973;17:285-99.

Greenberg DA. Calcium channel antagonists and the treatment of migraine. *Clin Neuropharmacol* 1986;9:311-28.

Gupta P, Scatchard J, Shepperson N, Wallis RM, Wythes MJ. In vitro pharmacology of eletriptan (UK 116,044), a potent partial agonist at the "5-HT_{1D}-like" receptor in dog saphenous vein. *Cephalalgia* 1996;16:386.

Hamel E, Fan E, Linville D, Ting V, Villemure JG, Chia LS. Expression of mRNA for the serotonin 5-hydroxytryptamine_{1D} beta receptor subtype in human and bovine cerebral arteries. *Mol Pharmacol* 1993;44:242-6.

Hamel E. 5-HT_{1D} receptors: pharmacology and therapeutic potential. *Current Drugs-Serotonin 1D. Research Alert* 1996;1:19-29.

HEADACHE CLASSIFICATION COMMITTEE OF THE INTERNATIONAL HEADACHE SOCIETY. Classification and diagnostic criteria of headache disorders, cranial neuralgias and facial pain. *Cephalalgia* 1988;8(Supp-7):17-27.

Henry JL, Sessle BJ, Lucier GE, Hu JW. Effects of substance P on nociceptive and non-nociceptive trigeminal brainstem neurons. *Pain* 1980;8:33-45.

Henry P, Michel P, Brochet B, Dartigues JF, Tison S, Salamon R. A nationwide survey of migraine in France: prevalence and clinical features in adults. *Cephalalgia* 1992;12:229-37.

Henryk-Gutt R, Rees WL. Psychological aspects of migraine. *J Psychosom Res* 1973; 17:141-53.

Heppelmann B, Messlinger K, Neiss WF, Schmidt RF. Ultrastructural three-dimensional reconstruction of group III and group IV sensory nerve endings ("free nerve endings") in the knee joint capsule of the cat: evidence for multiple receptive sites. *J Comp Neurol* 1990;292:103-16.

Hoskin KL, Kaube H, Goadsby PJ. Sumatriptan can inhibit trigeminal afferents by an exclusively neural mechanism. *Brain* 1996;116:1419-28.

Hoyer D, Clarke DE, Fozard J, Hartig PR, Martin GR, Mylecharane EJ, Saxena PR, Humphrey P P. International union of pharmacology classification of receptors for 5-hydroxytryptamine (serotonin), *Pharmacol Rev* 1994;46:157-203.

Hsieh JC, Belfrage M, Stone-Elander S, Hansson P, Inguar M. Central representation of chronic ongoing neuropathic pain studied by positron emission tomography. *Pain* 1995;63:225-36.

Huskisson EC. Measurement of pain. *Lancet* 1974;2:1127-31.

- Ingvarsdén BK, Laursen H, Olsen UB, Hansen AJ. Possible mechanism of c-fos expression in trigeminal nucleus caudalis following cortical spreading depression. *Pain* 1997;72:407-15.
- Iones AKP, Derbyshire SWG. Cerebral mechanisms operating in the presence and absence of inflammatory pain. *Ann Rheum Dis* 1996;55:411-20.
- Iwata K, Tsuboi Y, Muramatsu H, Sumino R. Distribution and response properties of cat S1 neurons responsive to changes in tooth temperature. *J Neurophysiol* 1990;64:822-34.
- Joutel A, Corpechot C, Ducros A, Vahedi K, Chabriat H, Mouton P, Alamowitch S, Domenga V, Cècillion M, Marechal E, Maciazek J, Vayssiere C, Cruaud C, Cabanis EA, Ruchoux MM, Weissenbach J, Bach JF, Boussier MG, Tournier-Lasserre E. Notch 3 mutations in CADASIL, a hereditary adult-onset condition causing stroke and dementia. *Nature* 1996;383:707-10.
- Kaube H, Hoskin KL, Goadsby PJ. Activation of the trigeminovascular system by mechanical distension of the superior sagittal sinus in the cat. *Cephalalgia* 1992;12:133-6.
- Keele KD. Pain sensitivity tests. The pressure algometer. *Lancet* 1954;27:638-639.
- Keller JT, Beduk A, Saunders MC. Origin of fibers innervating the basilar artery of the cat. *Neurosci Lett* 1985;58:263-8.
- Kerr FWL. Structural relation of the trigeminal spinal tract to upper cervical roots the solitary nucleus in cat. *Exp Neurol* 1961;4:134-48.
- Kidd RF, Nelson R. Musculoskeletal dysfunction of the neck in migraine and tension headache. *Headache* 1993;33:566-9.
- Klapper J: On behalf of the divalproex sodium in migraine prophylaxis study group. Divalproex sodium in migraine prophylaxis: a dose-controlled study. *Cephalalgia* 1997;17:103-8.
- Kruger L, Halata Z. Structure of nociceptor "endings". In: Belmonte C, Cervero R. *Neurobiology of nociceptors*. New York: Oxford University Press, 1996: 37-71.
- Kryst S, Scherl E. A population-based survey of the social and personal impact of headache. *Headache* 1994;34:344-50.
- Kumar A, Raghubir R, Dhawan BN. Possible involvement of nitric oxide in red nucleus stimulation-induced analgesia in the rat. *Eur J Pharmacol* 1995;279(Suppl-1):1-5.

- Lance JW, Spira PJ, Mylecharane EJ, Lord GD, Duckworth JW. Evaluation of drugs applicable to treatment of migraine in the cranial circulation of the monkey. *Res Clin Stud Headache* 1978;6:13-18.
- LaMotte RH, Shain CN, Simone DA, Tsai E. Neurogenic hyperalgesia: psychophysical studies on underlying mechanisms. *J Neurophysiol* 1991;66:190-211.
- Lauritzen M, Olsen TS, Lassen NA, Paulson OB. Regulation of regional cerebral blood flow during and between migraine attacks. *Ann Neurol* 1983;14:569-72.
- Lauritzen M. Pathophysiology of the migraine aura. The spreading depression theory. *Brain* 1994;117:199-210.
- Le Bars D, Villanueva L. Electrophysiological evidence for the activation of descending inhibitory controls by nociceptive afferent pathways. In: Fields HL, Besson JM. *Pain modulation. Progress in brain research.* Amsterdam: Elsevier Science Publishers, 1988: 275-99.
- Leão AAP. Spreading depression of activity in cerebral cortex. *J. Neurophysiol* 1944;7:359-90.
- Leysen JE, Gommeren W, Heylen L, Luyten WH, Van de Weyer I, Vanhoenacker P, Haegeman G, Schotte A, Van Gampel P, Wouters R, Lesage AS. Alnitidan a new 5-hydroxy-tryptamine (1D) agonist and migraine-abortive agent: ligand-binding properties of human 5-hydroxy tryptamine (1D_B) and calf 5-hydroxytryptamine (1D) receptors investigated with [³H] 5-hydroxytryptamine and [³H] alnitidan. *Mol Pharmacol* 1996;50:1567-80.
- Liu-Chen L.Y, Mayberg MR, Moskowitz MA. Immunohistochemical evidence for a substance P-containing trigeminovascular pathway to pial arteries in cats. *Brains Res* 1983;268:162-6.
- Liu-Chen L.Y, Norregaard TV, Moskowitz MA. Some cholecystinin-8 immunoreactive fibers in large pial arteries originate from trigeminal ganglia. *Brain Res* 1985;359:166-76.
- Liu-Chen L.Y, Liszczack T, King J, Moskowitz MA. Immunoelectron microscopic study of substance P-containing fibers in feline cerebral arteries. *Brain Res* 1986;369:12-20.
- Lundberg JM. Pharmacology of cotransmission in the autonomic nervous system: integrative aspects on amines, neuropeptides, adenosine triphosphate, amino acids and nitric oxide. *Pharmacol Rev* 1996;48:113-78.

- Maranhão-Filho PA, Martins-Ferreira H, Vincent MB, Ribeiro LJC, Novis SAP. Sumatriptan blocks spreading depression in isolated chick retina. *Cephalalgia* 1997;17:822-5.
- Marco EJ, Balfagón G, Salaices M, Sánchez-Ferrer CF, Marin J. Serotonergic innervation of cat cerebral arteries. *Brain Res* 1985;338:137-9.
- Markowitz S, Saito K, Moskowitz MA. Neurogenically mediated leakage of plasma protein occurs from blood vessels in dura mater but not brain. *J Neurosci* 1987;7:4129-36.
- Martin BC, Dorfman JH, Mcmillan AJ, Mcmillan CA. Prevalence of migraine headache and association with sex, age, race, and rural/urban residence: a population-based study of Georgia Medicaid recipients. *Clin Ther* 1994;16:855-72.
- Martin GR. Inhibition of the trigemino-vascular system with 5-HT_{1D} agonist drugs: selective targeting additional sites of action. *Eur Neurol* 1996; 36 (Suppl-2): 13-8.
- Martin GR. Pre-clinical pharmacology of zolmitriptan (Zomig;formerly 311C90), a centrally and peripherally acting 5HT_{1B/1D} agonist for migraine. *Cephalalgia* 1997; (Suppl 18): 4-14.
- Marvizòn JC, Martínez V, Grady EF, Bunnett NW, Mayer EA. Neurokinin 1 receptor internalization in spinal cord slices induced by dorsal root stimulation is mediated by NMDA receptors. *J Neurosci* 1997;17:8129-36.
- Mathew NT, Stubits E, Nigam MP. Transformation of episodic migraine into daily headache: Analysis of factors. *Headache* 1982;22:66-8.
- Mathew NT, Saper JR, Silberstein SD, Rankin L, Markley HG, Solomon S, Rapaport AM, Silber CJ, Deaton RL. Migraine prophylaxis with divalproex. *Arch Neurol* 1995;52:281-6.
- Mayberg MR, Zervas NT, Moskowitz MA. Trigeminal projections to supratentorial pial and dural blood vessels in cats demonstrated by horseradish peroxidase histochemistry. *J Comp Neurol* 1984;223:46-56.
- McCulloch I, Uddman R, Kingman TA, Edvinsson L. Calcitonin gene-related peptide: functional role in cerebrovascular regulation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1986;83:5731-5.
- Mense S, Schaible HG. General pain physiology. In: Olesen J, Tfelt-Hansen P, Welch KMA. *The headaches*. New York: Raven Press, 1993: 69-77.

- Mitsikostas DD, Sanchez del Rio M, Waeber C, Moskowitz MA, Cutrer M. The NMDA receptor antagonist MK-801 reduces capsaicin-induced c-fos expression within rat trigeminal nucleus caudalis. *Pain* 1998;76:239-48.
- Moskowitz MA, Brody M, Liu-Chen LY. In vitro release of immunoreactive substance P from putative afferent nerve endings in bovine pia arachnoid. *Neuroscience* 1983;9:809.
- Moskowitz MA. The neurobiology of vascular head pain. *Ann Neurol* 1984;16:157-68.
- Moskowitz MA, Sakas DE, Wei EP, Kano M, Buzzi MG, Ogilvy C, Kontos HA. Postocclusive cerebral hyperemia is markedly attenuated by chronic trigeminal ganglionectomy. *Am J Physiol* 1989;257:1736-9.
- Moskowitz MA. The visceral organ brain: implications for the pathophysiology of vascular head pain. *Neurology* 1991;41:182-6.
- Moskowitz MA, Nozaki K, Kraig RP. Neocortical spreading depression provokes the expression of c-fos protein-like immunoreactivity within trigeminal nucleus caudalis via trigeminovascular mechanisms. *J Neurosci* 1993;13:1167-77.
- Moskowitz MA. The trigeminovascular system. In: Olesen J, Tfelt-Hansen P, Welch KMA. *The Headaches*. New York: Raven Press, 1993: 97-104.
- Mounstephen AH, Harrison RK. A study of migraine and its effects in a working population. *Occup Med* 1995;45:311-7.
- Mylecharane EJ. 5-HT₂ receptor antagonists and migraine therapy. *J Neurol* 1991; 238(Suppl-1):45-52.
- Nagy I, Woolf CJ. Lignocaine selectively reduces C fibre-evoked neuronal activity in rat spinal cord in vitro by decreasing N-methyl-D-aspartate and neurokinin receptor-mediated post-synaptic depolarizations: implications for the development of novel centrally acting analgesics. *Pain* 1996;64:59-70.
- Navarro X, Lazaro JJ, Buti M, Verdu E, Fabregas PJ, Castellano B. Electrophysiological evaluation of spinal reflexes during epidural anesthesia in an experimental model. *Muscle Nerve* 1996;19:329-36.
- Nomina anatômica. 5^o ed. São Paulo: Medsi, 1997: 89-110.
- Nowak L, Bregestovski P, Ascher P, Herbet A, Prochiantz A. Magnesium gates glutamate-activated channels in mouse central neurones. *Nature* 1984;307:462-5.

- Nozaki K, Moskowitz MA, Boccacini P. CP-93, 129, sumatriptan, dihydroergotamine block c-fos expression within rat trigeminal nucleus caudalis caused by chemical stimulation of the meninges. *Br J Pharmacol* 1992;106:409-15.
- Obrenovitch TP, Urenjak J. Altered glutamatergic transmission in neurological disorders: from high extracellular glutamate to excessive synaptic efficacy. *Prog Neurobiol* 1997;51:39-87.
- O'brien B, Goeree R, Streiner D. Prevalence of migraine headache in Canada: a population-based survey. *Int J Epidemiol* 1994;23:1020-6.
- O'connor TP, Van Der Kooy D. Pattern of intracranial and extracranial projections of trigeminal ganglion cells. *J Neurosci* 1996;6:2200-7.
- Ogilvie AD, Russel MB, Dhall P, Battersby S, Ulrich V, Dale Smith CA, Goodwin GM, Harmar AJ, Olesen J. Altered allelic distributions of the serotonin transporter gene in migraine without aura and migraine with aura. *Cephalalgia* 1998;18:23-6.
- Olesen J. Some clinical features of the acute migraine attack. An analysis of 750 patients. *Headache* 1978;18:268-71.
- Olesen J, Larsen B, Lauritzen M. Focal hyperemia followed by spreading oligemia and impaired activation of rCBF in classic migraine. *Ann. Neurol* 1981;9:344-52.
- Olesen J, Thomsen LL, Lassen LH, Olesen IJ. The nitric oxide hypothesis of migraine and other vascular headaches. *Cephalalgia* 1995;15:94-100.
- Omoigui S. *The pain drugs handbook*. St. Louiis: Mosby, 1995: 49-55.
- Pascual J, del Arco C, Romon T, del Olmo E, Castro E, Pazos A. Autoradiographic distribution of [³H] sumatriptan binding sites in post-mortem human brain. *Cephalalgia* 1996;16:317-22.
- Peatfield RC, Glover V, Littlewood JT, Sandler M, Clifford Rose F. The prevalence of diet-induced migraine. *Cephalalgia* 1984;4:179-83.
- Perl ER. Pain and discovery of nociceptors. In: Belmonte C, Cervero F. *Neurobiology of nociceptors*. Oxford: Oxford University Press, 1996: 5-36.
- Peroutka SJ. Developments in 5-hydroxytryptamine receptor pharmacology in migraine. *Neurol Clin* 1990;8:829-39.
- Pfaffenrath V, Damdelar R, Pollman W. Cervicogenic headache-The clinical picture, radiological findings and hypotheses on its pathophysiology. *Headache* 1987;27:495-9.

- Piovesan EJ, Werneck LC, Teive HG, Navarro F, Kowacs PA. Neurofisiologia algica na irritação tentorial: descrição de um caso secundário a meduloblastoma. *Arq Neuropsiquiatr* 1998a;56(3-B):677-82.
- Piovesan EJ, Moeller L, Piovesan LM, Werneck LC, Carvalho JLG. Cefaléia em pacientes com feocromocitoma. Influência da hipertensão arterial. *Arq Neuropsiquiatr* 1998b;56:255-7.
- Piovesan EJ, Werneck LC, Piovesan LM, , Tatsui C, Lange M, Ribas L, Kovacs PA. Análise interobservacional clínica e neurológica da migrânea a propósito de 99 casos. *Dendrito* 1999a;5:4-6.
- Piovesan EJ, Werneck LC, Kowacs PA, Tatsui C, Lange MC, Carraro H, Wittig EO. Nevralgia do occipital maior secundária a lesão osteolítica occipital: relato de caso. *Arq Neuropsiquiatr* 1999b;57:114-9.
- Pradalier A, Clapin A, Dry J. Treatment review. Non-steroid anti-inflammatory drugs in the treatment and long-term prevention of migraine attacks. *Headache* 1988;28:550-7.
- Pradalier A, Vicent D. Migraine et anti-inflamatoires non-steroidiens. *Pathol Biol (Paris)* 1992;40:397-405.
- Price DD, Dubner R. Neurons that subserve the sensory-discriminative aspects os pain. *Pain* 1977;3:307-38.
- Price DD, Mao J, Frenk H, Mayer DJ. The N-methyl-D-aspartate receptor antagonist dextromethorphan selectively reduces temporal summation of second pain in man. *Pain* 1994;59:165-74.
- Price DD. Selective activation of A-delta and C nociceptive afferents by different parameters of nociceptive heat stimulation: a tool for analysis of central mechanisms of pain. *Pain* 1996;68:1-3.
- Rainville P, Duncan GH, Price DD, Carrier B, Bushnell MC. Pain affect encoded in human anterior cingulate but not somatosensory cortex. *Science* 1997;277:968-71.
- Rasmussem BK, Jensen R, Olesen J. A population-based analysis of the diagnostic criteria of the International Headache Society. *Cephalalgia* 1991;11:29-34.
- Rasmussen BK, Jensen R, Schroll M, Olesen J. Epidemiology of headache in a general population a prevalence study. *J Clin Epidemiol* 1991;44:1147-57.
- Rasmussem BK, Olesen J. Migraine with aura and migraine without aura: an epidemiological study. *Cephalgia* 1992;12:221-8.

- Rebeck GW, Maynard KI, Hyman BT. Selective 5-HT_{1D} alpha serotonin receptor gene expression in trigeminal ganglia: implications for antimigraine drug development. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1994;91:366-9.
- Ritchie JM. Mechanism of action of local anesthetics. In: Fields HL, Liebeskind JC. *Pharmacological approaches to the treatment of chronic pain: New concepts and critical issues*. Seattle: IASP Press, 1994: 189-205.
- Saito K, Greenberg S, Moskowitz MA. Trigeminal origin of beta-preprotachykinin in feline pial blood vessels. *Neurosci Lett* 1987;76:69-73.
- Saito K, Markowitz S, Moskowitz MA. Ergot alkaloids block neurogenic extravasation in dura mater: proposed action in vascular headaches. *Ann Neurol* 1988;24:732-7.
- Saito K, Moskowitz MA. Contributions from the upper cervical dorsal roots and trigeminal ganglia to the feline circle of Willis. *Stroke* 1989;20:524-6.
- Sakas DE, Moskowitz MA, Wei EP, Kontos HA, Kano M, Ogilvy CS. Trigemino-vascular fibers increase blood flow in cortical gray matter by axon reflex-like mechanisms during acute, severe hypertension or seizures. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1989;86:1401-5.
- Sakurai T, Yanagisawa M, Masaki T. Molecular characterization of endothelin receptors. *Trends Pharmacol Sci* 1992;13:103-8.
- Sand T, Zwart JA, Helde G, Bovim G. The reproducibility of cephalic pain pressure thresholds in control subjects and headache patients. *Cephalgia* 1997;17:748-5.
- Schoenen J, Maertens de Hoordhout A, Timsit-Berthier M, Timsit M. Contingent negative variation and efficacy of beta-blocking agents in migraine. *Cephalgia* 1986; 6:229-33.
- Schoenen J, Jacquy J, Lenaerts M. Effectiveness of high-dose riboflavin in migraine prophylaxis. A randomized controlled trial. *Neurology* 1998;50:466-70.
- Schwarzberg MN. Application of metoclopramide specificity in migraine attacks therapy. *Headache* 1994;34:439-41.
- Selby G. Clinical features of migraine and its variants. In: Selby G. *Migraine and its variants*. Sydney: Adis Press, 1983: 312-40.

- Sessle BJ, Hu JW, Dubner R, Lucier GE. Functional properties of neurons in cat trigeminal subnucleus caudalis (medullary dorsal horn). II. Modulation of responses to noxious and non-noxious stimuli by periaqueductal gray, nucleus raphe magnus, cerebral cortex and afferent influences, and effect of naloxone. *J Neurophysiol* 1981;45:193-207.
- Sessle BJ, Hu JW, Amano N, Zhong G. Convergence of cutaneous, tooth pulp, visceral, neck and muscle afferents onto nociceptive and non-nociceptive neurones in trigeminal subnucleus caudalis (medullary dorsal horn) and its implications for referred pain. *Pain* 1986;27:219-35.
- Sessle BJ. The neurobiology of facial and dental pain: Present Knowledge, future directions. *J Dental Res* 1987;66:962-81.
- Sheffield RE. Migraine prevalence: a literature review. *Headache* 1998;38:595-601.
- Sikes RW, Vogt BA. Nociceptive neurons in area 24 of the rabbit cingulate cortex. *J Neurophysiol* 1992;68:1720-32.
- Sjaastad O, Frdriksen TA, Stolt-Nielsen A. Cervicogenic headache, C₂ rhizopathy, and occipital neuralgia: a connection? *Cephalalgia* 1986;6:189-95.
- Sjaastad O, Bovim G, Stovner LJ. Common migraine ("migraine without aura"): localization of the initial pain of attack. *Funct Neurol* 1993;8:27-32.
- Sjaastad O, Fredriksen TA, Pfaffenrath V. On behalf of The Cervicogenic Headache International Study Group. Cervicogenic headache: diagnostic criteria. *Headache* 1998;38:442-5.
- Sotgiu ML.. Inhibition of the nociceptive jaw opening reflex by the lateral reticular nucleus (LRN) in the rabbit. *Neurosci Lett* 1986;65:145-8.
- Stam WB, Avezaat CJJ, Saxena PR. Endothelin receptors in human meningeal artery. In: Olesen J, Moskowitz MA. *Experimental Headache models*. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1995:179-82.
- Stewart WF, Lipton RB, Celentano DD, Reed M.L. Prevalence of migraine headache in the United States. Relation to age, income, race, and other sociodemographic factors. *JAMA* 1992;267: 64-9.
- Strassman A, Mason P, Moskowitz MA, Maciewicz R. Response of brainstem trigeminal neurons to electrical stimulation of the dura. *Brain Res* 1986;379: 242-50.
- Suzuki N, Hardebo JE, Owman C. Origins and pathways of cerebrovascular vasoactive intestinal polypeptide-positive nerves in rat. *J Cereb Blood Flow Metab* 1988;8:697-712.

- Suzuki H, Hardebo JE, Kahrström J, Owman C. Galanin-positive nerves of trigeminal origin innervate rat cerebral vessels. *Neurosci Lett* 1989;100:123-9.
- Taylor BK, Peterson MA, Basbaum AI. Persistent cardiovascular and behavioral nociceptive responses to subcutaneous formalin require peripheral nerve input. *J Neurosci* 1995;15:7575-84.
- Teixeira MJ. Fisiopatologia da Dor. In: Resumos dos Curso Pré-Congresso. XVIII Congresso Brasileiro de Neurologia. II Congresso da Sociedade Brasileira de Neuroradiologia Diagnóstica e Terapêutica. São Paulo, 1998: 1-18.
- Tek DS, McCellan DS, Olshaker JS, Allen CI, Aarthur DC. A prospective, double-blind study of metoclopramide hydrochloride for the control of migraine in the emergency department. *Ann Emerg Med* 1990;19:1083-7.
- Testut L, Latarjet A. Sistema Nervoso Periférico. In: Testut L, Latarjet A. Tratado de anatomia humana. Barcelona: Salvat, 1979: 80-123.
- Tfelt-Hansen P, Olesen J. Effervescent metoclopramide and aspirin (Migravess) vs. effervescent aspirin or placebo for migraine attacks: A double-blind study. *Cephalalgia* 1984;4:107-11.
- Tölle TR, Kaufmann T, Siessmeier T, Lautenbacher S, Berthele A, Munz F, Ziegglängsberger W, Willoch F, Schwaiger M, Conrad B, Bartenstein P. Region-specific encoding of sensory and affective components of pain in the human brain: a positron emission tomography correlation analysis. *Ann Neurol* 1999; 45:40-7.
- Tsubokawa T, Katayama Y, Hirayama T, Yamamoto T, Nishimoto H. Effects of thalamic sensory relay nucleus stimulation on the jaw-opening reflex in response to tooth-pulp stimulation in the cat. *Appl Neurophysiol* 1986;49:229-6.
- Uddman R, Edvinsson L. Neuropeptides in the cerebral circulation. *Cerebrovasc Brain Metab Rev* 1989;1(Suppl-3):230-52.
- Verhofstad AAJ, Steinbusch HWM, Penke B, Varga J, Joosten HWJ. Serotonin-immunoreactive cells in the superior cervical ganglion of the rat. Evidence for the existence of separate serotonin and catecholamine containing small ganglionic cells. *Brain Res* 1981;212:39-49.
- Vincent MB. Fisiopatologia da enxaqueca. *Arq Neuropsiquiatr* 1998a;56:841-51.
- Vincent MB, Luna RA, Scandiuzzi D, Novis AS. Greater occipital nerve blockade in cervicogenic headache. *Arq Neuropsiquiatr* 1998b;56:720-5.

- Vital JM, Senegas J. Anatomical bases of the study of the constraints to which the cervical spine is subject in the sagittal plane. A study of the center of gravity of the head. *Surg Radiol Anat* 1986;8:169-73.
- Vital JM, Grenier F, Dautheribes M, Baspeyre H, Lavignolle B, S negas J. An anatomic and dynamic study of the greater occipital nerve (n. of Arnold). Applications to the treatment of Arnold's neuralgia. *Surg Radiol Anat* 1989;11:205-10.
- Vogt BA, Finch DM, Olson CR. Functional heterogeneity in cingulate cortex: the anterior executive and the posterior evaluative regions. *Cereb Cortex* 1992;2:435-43.
- Vogt BA, Derbyshire S, Jones AKP. Pain processing in four regions of human cingulate cortex localized with co-registered PET and MR imaging. *Eur J Neurosci* 1996;8:1461-73.
- Waelkens J. Warning symptoms in migraine: characteristic and therapeutic implications. *Cephalalgia* 1985;5:223-8.
- Wall PD, Egger MD. Formation of new connexions in adult brains after partial deafferentation. *Nature* 1971;232:542-5.
- Wang XM, Mokha SS. Opioids modulate N-methyl-D-aspartic acid (NMDA)-evoked responses of trigeminothalamic neurons. *J Neurophysiol* 1996;76:2093-6.
- Weiller C, May A, Limmroth V, Juptner M, Kaube H, van Schayck R, Coenen HH, Diener HC. Brainstem activation in spontaneous human migraine attacks. *Nature Medicine* 1995;1:658-60.
- Welch KMA, Ramadan NM. Mitochondria, magnesium and migraine. *J Neurol Sci* 1995;134:9-14.
- Welch KMA, Cao Y, Aurora S, Vinkingstad E. Functional MRI (fMRI) of visually triggered headache: stimulation, suppression and propagation of the BOLD effect. *Neurology* 1997;48:A-85.
- Welch KMA, Cao Y, Aurora S, Wiggins G, Vinkingstad EM. MRI of the occipital cortex, red nucleus, and substantia nigra during visual aura of migraine. *Neurology* 1998;51:1465-9.
- Willis WD. The pain system: The neural basis of nociception transmission in the mammalian nervous system, In: Willis WD. *Pain and headache*. Basel: Karger, 1985:1-23.
- Wong TW, Wong KS, Yu TS, Kay R. Prevalence of migraine and other headache in Hong Kong. *Neuroepidemiology* 1995;14:82-91.

Woods RP, Iacoboni M, Mazziotta JC. Brief report: bilateral spreading cerebral hypoperfusion during spontaneous migraine headache. *N Engl J Med* 1994; 331:1689-92.

Wood AJJ. Drug Therapy of migraine. *N Engl J Med* 1993;329:1476-83.

Yokota T. Neuronal mechanisms of trigeminal pain. In: Fields HL, Dubner R, Cervero F. *Advances in pain research and therapy*. New York: Raven Press, 1985: 221-32.

Young RF. Brain stimulation. In: Wall PD, Melzack R. *Textbook of pain*. 2nd ed. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1989: 925-29.

Yu SP, Yeh CH, Strasser U, Tian M, Choi DW. NMDA receptor-mediated K^+ efflux and neuronal apoptosis. *Science* 1999;284:336-9.

ANEXOS

Anexo I. Critérios Diagnósticos para Migrânea sem Aura, propostos pelo Comitê de Classificação das Cefaléias da Sociedade Internacional de Cefaléia.

- A. Pelo menos cinco crises preenchendo os critérios B-D.
- B. Crises perdurando por 4-72 horas (não tratadas ou tratadas sem sucesso). Se o paciente adormece e acorda sem migrânea, a duração da crise é até o momento do despertar.
- C. A cefaléia tem no mínimo duas das seguintes características:
 1. Localização unilateral.
 2. Caráter pulsátil.
 3. Intensidade moderada ou severa (limitando ou impedindo atividades cotidianas).
 4. Agravada por subir degraus ou por atividade física rotineira similar.
- D. Durante a cefaléia há no mínimo um dos seguintes sintomas:
 1. Náuseas e/ ou vômitos.
 2. Fotofobia e fonofobia.
- E. Há no mínimo um dos seguintes itens:
 1. História e exames físico e neurológico não sugestivos de um dos distúrbios listados nos grupos 5-11.
 2. História e / ou exame físico e / ou neurológico sugestivos de tais distúrbios, mas que são afastados por investigação apropriada.
 3. Tais distúrbios estão presentes, mas as crises de migrânea não ocorreram pela primeira vez em estreita relação temporal com eles.

Anexo II. Critérios diagnósticos para cefaléia cervicogênica propostos por Sjaastad e colaboradores.

CRITÉRIOS MAIORES:

- I- Sintomas e sinais que envolvem o pescoço: (Obrigatório um ou mais dos sintomas).
 - A- A dor de cabeça é precipitada por:
 - (1) Movimentos do pescoço e ou posição sustentada da cabeça por um longo período de tempo e ou:
 - (2) Pressão externa sobre o seguimento cervical superior ou sobre a região occipital do lado dos sintomas do paciente.
 - B- Restrição da mobilidade cervical.
 - C- Dor cervical, ombro ou braço de natureza não radicular, ocasionalmente dor em braço de natureza radicular.
- II- Melhora clínica após o bloqueio anestésico (obrigatório em pesquisas científicas).
- III- Unilateralidade da dor de cabeça, sem um predomínio para um dos lados (obrigatório em pesquisas científicas).

CARACTERÍSTICAS DA DOR DE CABEÇA:

- IV- Não são obrigatórias:
 - A- Dores de intensidade moderada a severa, não pulsáteis e não lancinantes, geralmente iniciando-se no pescoço.
 - B- Duração variável (horas a dias).
 - C- Dor contínua, com intensidade flutuante.

OUTRAS CARACTERÍSTICAS DE MAIOR IMPORTÂNCIA:

- V- Não são obrigatórios:
 - A- Indometacina pode apresentar efeito discreto sobre a dor, ou nenhum.
 - B- Ergotamínicos e sumatriptan podem produzir efeito discreto ou nenhum sobre a dor.
 - C- Sexo feminino.
 - D- Ausência de história de traumatismo craniano ou cervicais indiretos de severa intensidade.

OUTRAS CARACTERÍSTICAS DE MENOR IMPORTÂNCIA:

- VI- Os ataques podem apresentar alguns dos sintomas (não são obrigatórios):
 - A- Náuseas.
 - B- Fonofobia e fotofobia.
 - C- Tontura.
 - D- Borramento visual, ipsilaterais.
 - E- Dificuldades na deglutição.
 - F- Edema ipsilateral, marcadamente na área periocular.

Anexo III. Autorização do Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná.

Curitiba, 14 de agosto de 1997.

Ilmo(a) Sr.(a).
Dr. Elcio Juliato Piovesa
Departamento de Clínica Médica
Nesta

Prezado (a) Senhor (a):

Informo que o projeto "**Infiltração do Nervo Occipital na Profilaxia da Migraine**" foi aprovado em reunião do Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná, no dia 29/07/97.

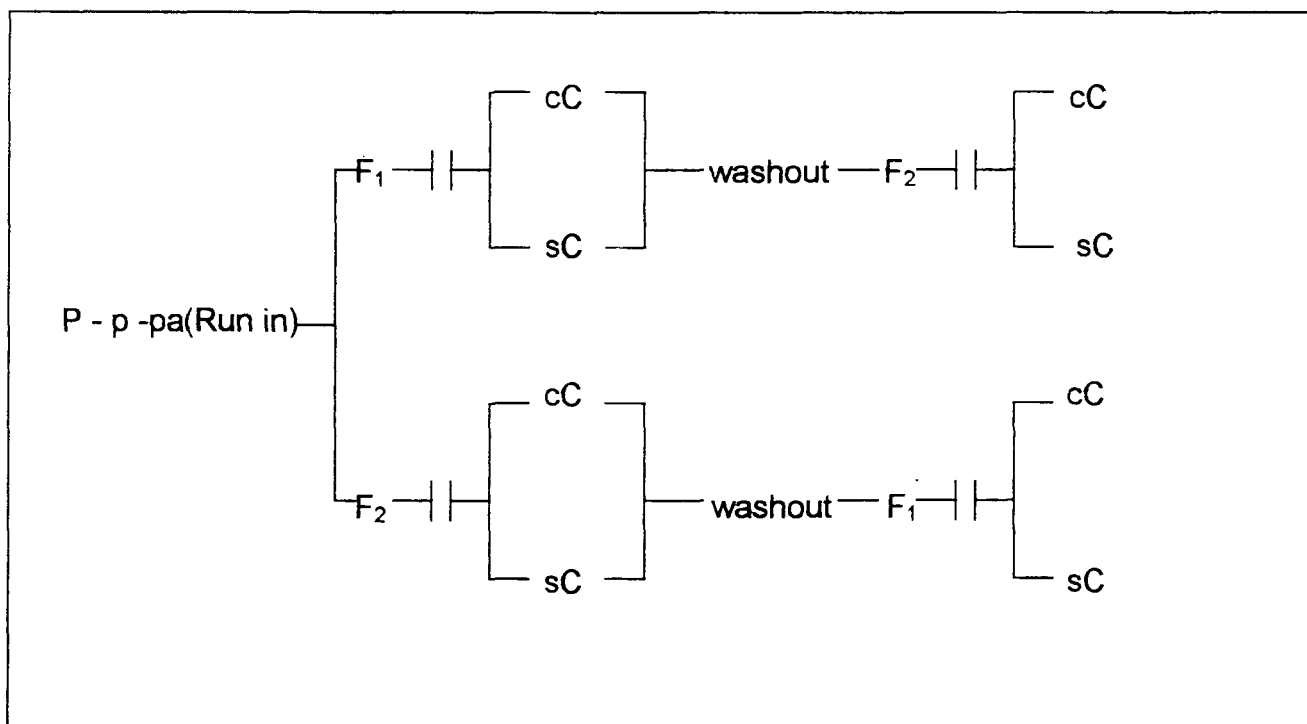
Sendo o que se apresenta para o momento, subscrevo-me,

Atenciosamente



Prof. Renato Tambara Filho
Presidente da Comissão de Ética Médica e do Comitê de
Ética em Pesquisa em Seres Humanos HC-UFPR

Anexo IV. Delineamento de pesquisa, estudo cross-over (duplo cego): P- população geral; p- população de pacientes migranosos; pa- população estudada de pacientes migranosos sem aura; F₁ – infiltração com soro fisiológico; F₂ – infiltração com bupivacaína 0,5 %; cC- pacientes com resposta clínica; sC- pacientes sem resposta clínica; "run in"- período de desintoxicação medicamentosa; "washout"- período de desintoxicação após o primeiro procedimento.



Anexo V. Termo de Consentimento Informado, assinado pelos pacientes anterior ao estudo.

TERMO DE CONSENTIMENTO INFORMADO

ESTUDO: "Utilização da Infiltração do Nervo Occipital Maior na profilaxia da migrânea".

Eu....., fui adequadamente informado acerca do estudo "Utilização da infiltração do nervo occipital maior na profilaxia da enxaqueca", sabendo que o mesmo foi revisado e aprovado pela Comissão de Ética do HC-UFPR. Tive acesso a informação pertinente por escrito a qual foi me entregue juntamente com uma cópia deste termo. Estou ciente de que posso esclarecer minhas dúvidas com o Dr. Elcio Juliato Piovesan através do telefone 362-2028 (SAM 6) ou através do telefone 362-2213 Bip número 1795 e que a participação neste estudo é voluntária, e que o mesmo pode ser retirado do estudo em qualquer fase sem necessidade de explicação. Autorizo que os dados colhidos sejam revisados por pessoas pelas instituições envolvidas neste estudo, sabendo que as informações serão tratadas de forma confidencial em caso de publicação ou utilização dos dados obtidos em futuros estudos.

Assim sendo, eu, autorizo a minha participação no estudo "Utilização da infiltração do nervo occipital maior na profilaxia da migrânea".

Dr. Elcio Juliato Piovesan CRM 13562

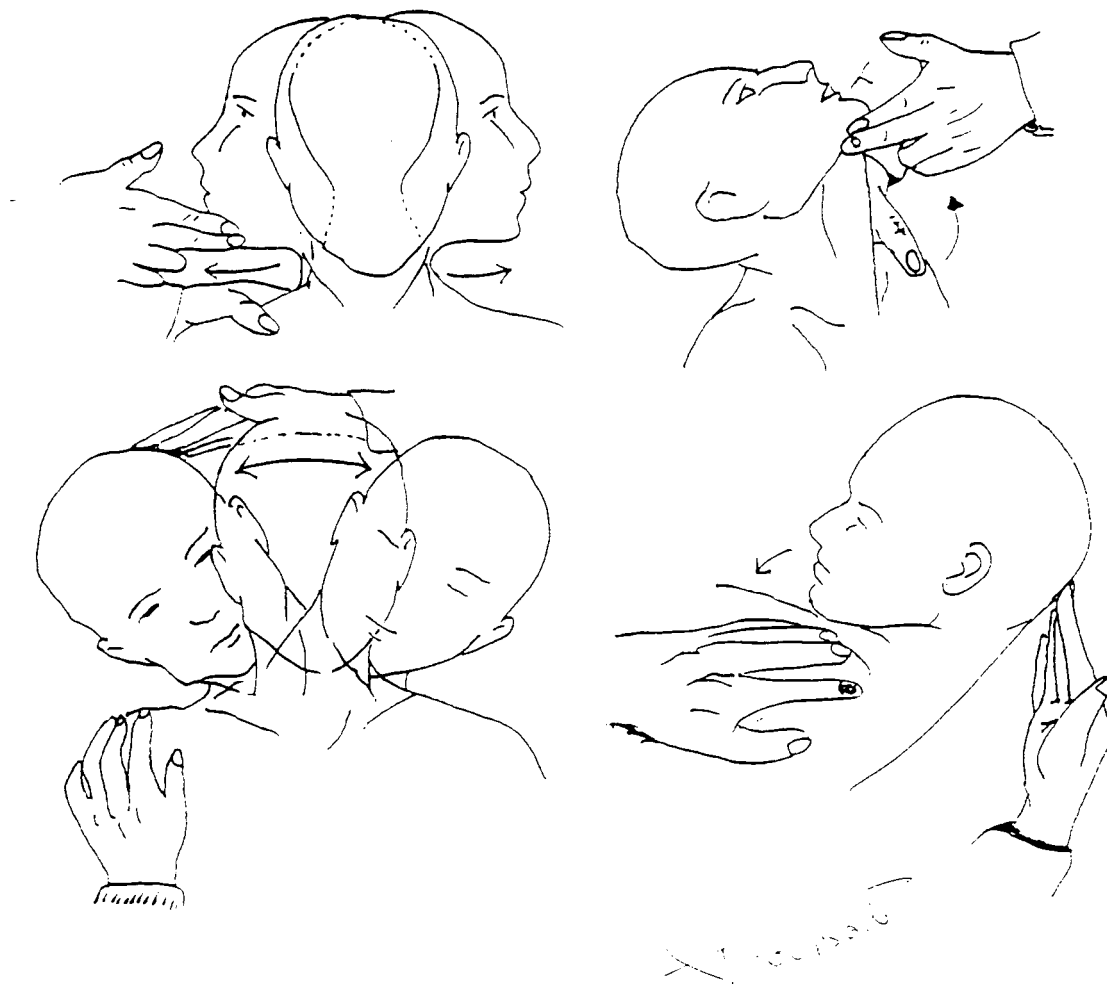
Nome do Paciente

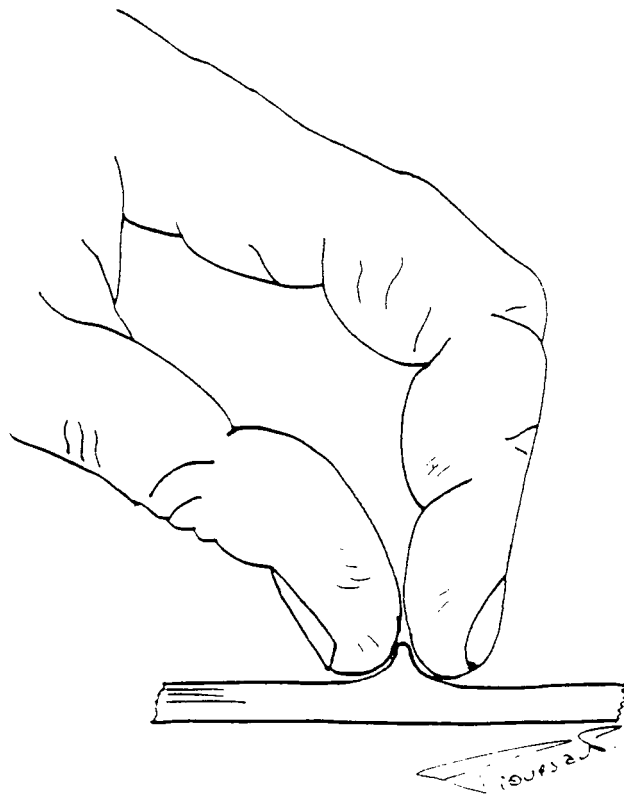
Assinatura

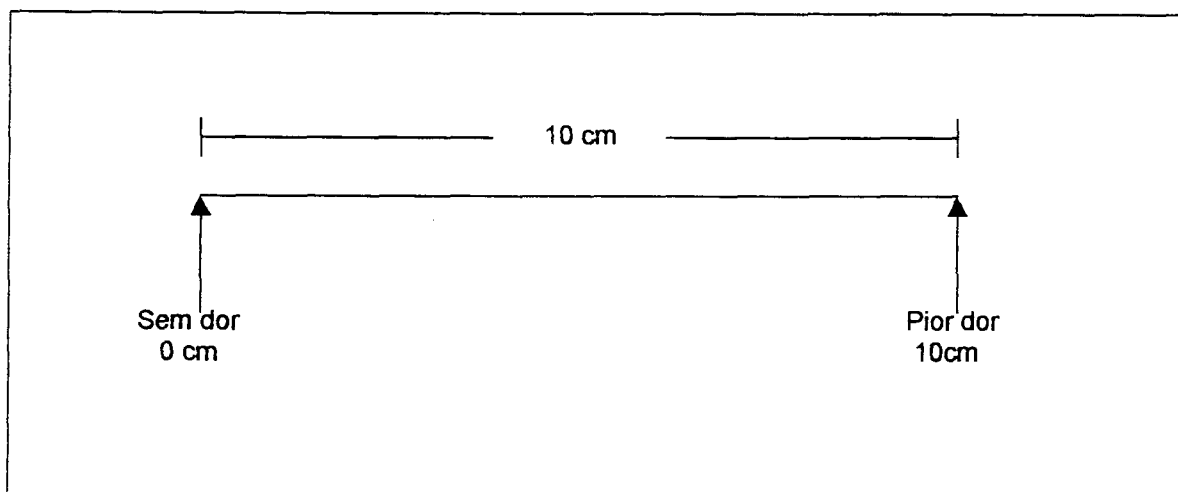
Nome da Testemunha

Assinatura

Curitiba ____ / ____ / 199__

Anexo VI. Exame de mobilidade cervical.

Anexo VII. Sinal do pinçar e rolar.

Anexo VIII. Escala visual de 10 centímetros.

Anexo IX. FICHA DE AVALIAÇÃO DA ESCALA VISUAL DA DOR (VSA).

Nome:.....

Número do Procoloco:.....

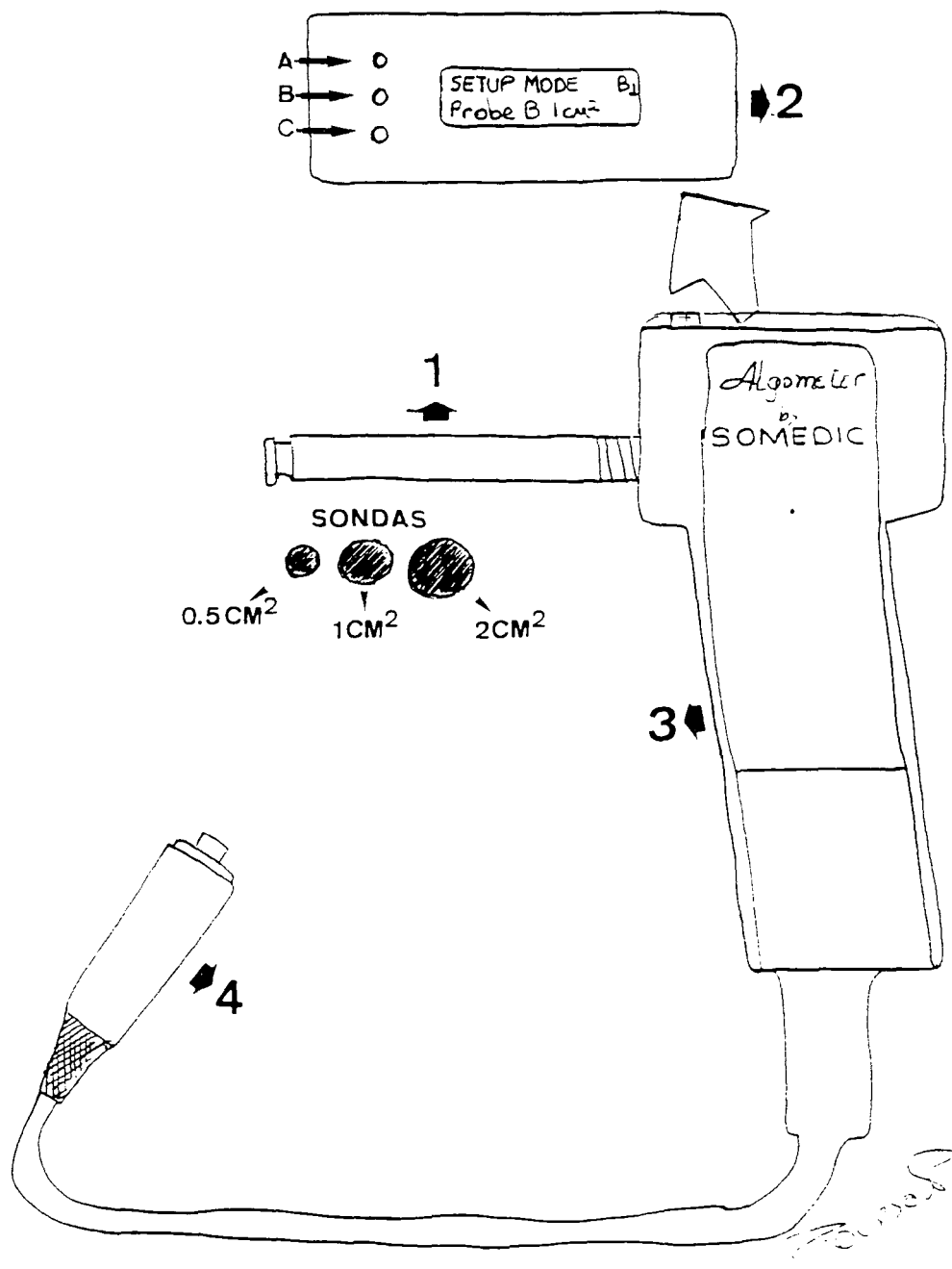
Dia	Escala Visual da Dor	
01	/	_____
02	/	_____
03	/	_____
04	/	_____
05	/	_____
06	/	_____
07	/	_____
08	/	_____
09	/	_____
10	/	_____
11	/	_____
12	/	_____
13	/	_____
14	/	_____
15	/	_____
16	/	_____
17	/	_____
18	/	_____
19	/	_____
20	/	_____
21	/	_____
22	/	_____
23	/	_____
24	/	_____
25	/	_____
26	/	_____
27	/	_____
28	/	_____
29	/	_____
30	/	_____

Orientação: Preencha ao lado do número o dia em que está, ao lado na linha preencha com somente um risco conforme a intensidade da dor.

Exemplo: Sem dor Pior dor imaginável

01 / ↓ ↓

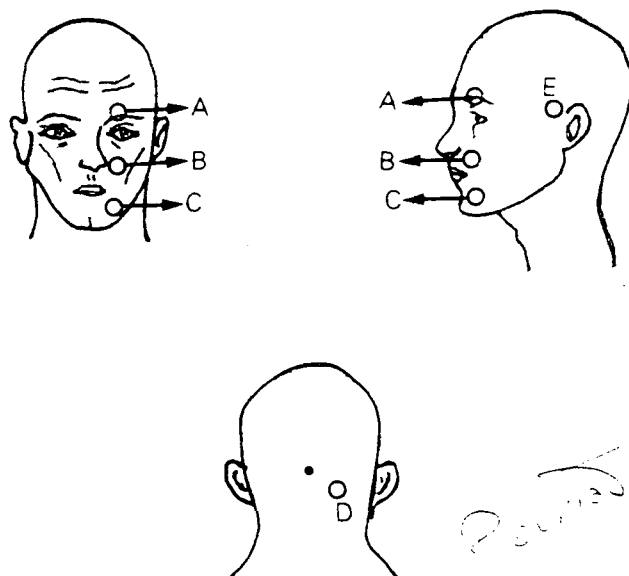
Anexo X. Desenho do aparelho: 1-Cano de estimulação; 2-Controle digital do aparelho; 3-Corpo do aparelho; 4-Cabo de controle de interrupção do exame.



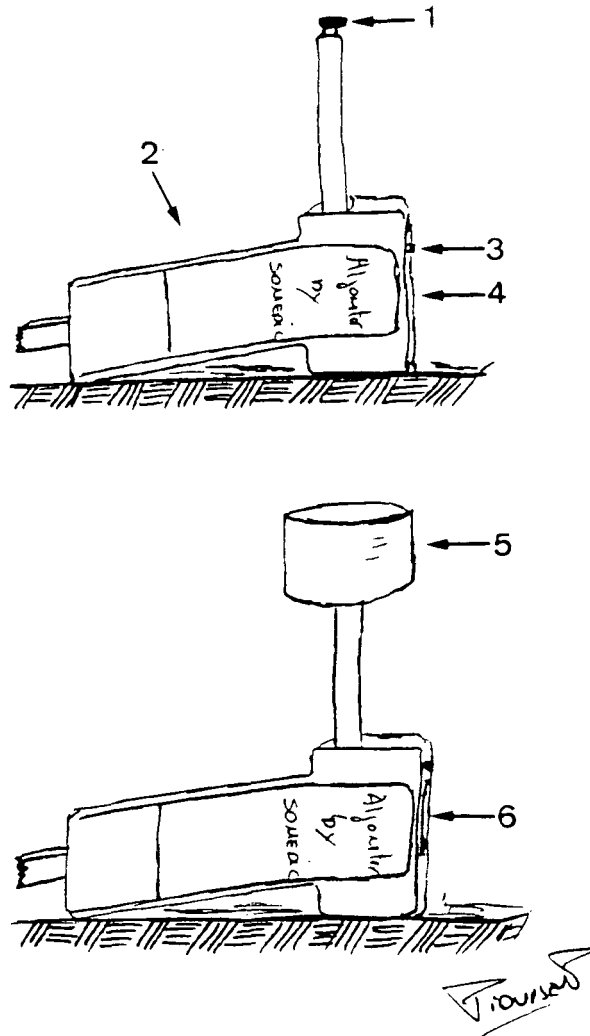
Anexo XI. Localização anatômica dos pontos a serem estimulados pela algometria.

NERVO	Referência Anatômica	Localização Anatômica	Técnica
Supra-orbital	Bordo orbital superior	Margem supra-orbital, 1/3 interno	Palpa-se o arco orbitário partindo da posição interna em direção à lateral, encontra-se uma interrupção no terço interno (fissura orbital).
Infra-orbital	Canal infra-orbital	Parede inferior da órbita (solo da órbita).	Na face anterior do osso maxilar, aproximadamente 1,5 a 2cm abaixo da margem infra-orbital e 1cm lateral da base do nariz.
Mental	Forame mental	Linha oblíqua, face anterior da mandíbula	Localiza-se o 2 ^o premolar inferior nesta direção e logo acima da linha oblíqua.
Occipital	Crista occipital externa	Face postero-íntero occipital	A partir da crista occipital externa 2cm lateralmente e 1cm inferiormente, próximo à inserção do músculo trapézio
Região Temporal	Pavilhão auricular externo	Bordo superior do pavilhão, sobre o Músculo temporal	Linha imaginária a partir do bordo superior do pavilhão auricular externo, ao nível do músculo trapézio.

Anexo XII. Visualização anatômica dos pontos a serem estimulados: A-Supra-orbital; B-Infra-orbital; C-Mental; D-Occipital; E-Região temporal.



Anexo XIII. Técnica de calibração: 1-Sonda de 1cm² colocada sobre a superfície de estimulação; 2-Algômetro posicionado sobre uma superfície horizontal plana, apoiada no seu bordo posterior; 3-Acionado botão A; 4-Painel eletrônico mostrando 0-2Kpa; 5-Peso disposto sobre a sonda; 6-Visor mostrando 100Kpa±3%.



Anexo XIV. Ficha de avaliação algométrica.

Nome:.....

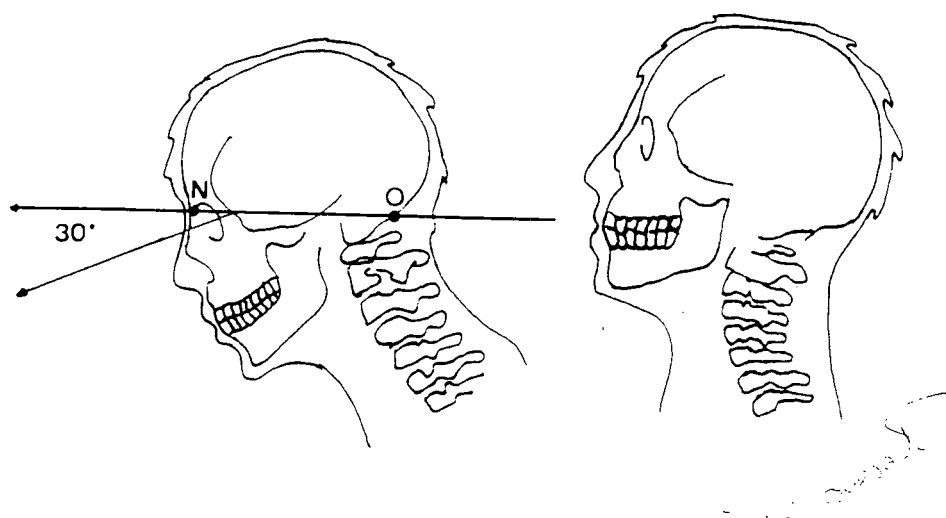
Protocolo:.....

Nervo Estudado	Lado Direito			Lado Esquerdo		
Nervo Occipital Maior						
Nervo Mental						
Nervo supra-orbital						
Nervo Infra-orbital						
Região Temporal						

Uso cigarro nas últimas 24 horas.....

Usou medicamentos nas últimas 24 horas.....

Fez uso de café ou chá nas últimas 24 horas.....

Anexo XV. Posicionamento da cabeça para a infiltração.

Anexo XVI. Ilustração mostrando localização anatômica para a infiltração do nervo occipital maior: POE-protuberância occipital externa.

