

## Cefaléias Indometacina-Responsivas

Luiz Paulo de Queiroz\*

### RESUMO

Neste artigo é apresentada uma revisão sobre um grupo de cefaléias que se caracterizam pela resposta, completa ou parcial, à indometacina. São revistos os possíveis mecanismos de ação da indometacina; uma classificação é proposta; e as características clínicas das principais cefaléias indometacina-responsivas são descritas.

### UNITERMOS

Cefaléia, indometacina, indometacina-responsiva.

### INTRODUÇÃO

As cefaléias indometacina-responsivas (CIR) são um grupo heterogêneo de entidades que têm em comum uma resposta, completa ou parcial, ao tratamento com indometacina.

Os antiinflamatórios não hormonais (AINH), incluindo a indometacina, são inibidores da enzima ciclooxigenase, que é formadora de prostaglandina a partir do ácido aracídico<sup>1,12,39</sup>. A indometacina é cerca de 60 vezes mais potente que o ácido acetilsalicílico em bloquear a síntese de prostaglandinas. Estas aumentam ou diminuem a circulação cerebral, causam edema local (como parte da "inflamação neurogênica") e estimulam os órgãos terminais de sensibilidade à dor, nos vasos sanguíneos<sup>1</sup>. Também é importante na agregação plaquetária e na liberação de serotonina<sup>11</sup>.

A prostaglandina E<sub>1</sub> (PGE<sub>1</sub>) e a prostaciclina (PGI<sub>2</sub>) são potentes vasodilatadores e, se forem injetadas endovenosamente, produzem um quadro clínico semelhante à migrânea (enxaqueca)<sup>1,11,18,39</sup>. A ação das prostaglandinas na fisiopatogenia da migrânea poderia explicar muitos aspectos desta entidade: as fases de vasoconstrição e vasodilatação, a dor, náuseas e vômitos, a retenção de fluidos, a sonolência, a ansiedade... No entanto, embora em teoria os pacientes com migrânea deveriam responder aos inibidores da síntese de prostaglandina, na prática tal efetividade não é observada, possivelmente porque as concentrações de indometacina necessárias para inibir a prostaglandina nos vasos sanguíneos sejam muito altas e não atingidas com as doses habitualmente usadas<sup>11</sup>.

Também não se conhecem os motivos pelos quais a indometacina é muito mais efetiva que outros AINH, em determinados tipos de cefaléia – as chamadas CIR. Isto sugere que o efeito da indometacina deve provavelmente ser devido a outros mecanismos, ainda não claramente estabelecidos<sup>1,9,18</sup>.

Pareja e Sjaastad<sup>25</sup> sugerem o seguinte esquema terapêutico para as CIR: indometacina: 25 mg 3x/d, após refeições, por 3 dias; se não houver resposta, tentar 50 mg 3x/d, por mais 3 dias. Se houver uma resposta incompleta, mas consistente (60%-80%), isso indica que estamos no caminho certo, mas que a dosagem precisa ser aumentada, até 250 mg/d.

\* Neurologista, responsável pelos ambulatórios de cefaléia do Hospital Governador Celso Ramos e do Hospital Universitário, UFSC, Florianópolis, SC.

A dose usualmente necessária situa-se entre 50 e 150 mg/d. Quando doses elevadas (> 200 mg/d) são continuamente necessárias, pode ser um sinal de uma outra doença associada, como tumores cerebrais, por exemplo<sup>36</sup>. Esses pacientes devem ser investigados com exames complementares (Tomografia Computadorizada de Crânio, Ressonância Magnética).

A resposta à indometacina geralmente ocorre nas primeiras 24 horas do tratamento. Se não houver resposta após 3 dias, com doses adequadas, pode-se considerar como resposta ineficaz. A medicação, quando efetiva, deve ser continuada por vários meses. Não costuma haver taquifilaxia. De tempos em tempos, as doses devem ser diminuídas e eventualmente descontinuadas, para verificar se não houve remissão da doença e também para ter certeza de que o diagnóstico está correto<sup>25</sup>. Pode haver remissão continuada, após a descontinuação da indometacina<sup>13</sup>.

## CLASSIFICAÇÃO

Não existe ainda uma classificação oficial para as CIR. Nesta revisão, propomos a seguinte classificação, baseada na efetividade do tratamento com a indometacina:

1. Cefaléias "absolutamente" responsivas à indometacina
  - 1.1. Hemicrania paroxística crônica/episódica
  - 1.2. Hemicrania contínua
2. Cefaléias "freqüentemente" responsivas à indometacina
  - 2.1. Cefaléia idiopática em facada ("Jabs and Jolts")
  - 2.2. Cefaléias relacionadas à manobra de valsalva
    - 2.2.1. Cefaléia benigna do esforço
    - 2.2.2. Cefaléia benigna da tosse
    - 2.2.3. Cefaléia associada à atividade sexual
    - 2.2.4. Outras: do riso, espirro, esforço para evacuar, abaixar-se...
3. Cefaléias "eventualmente" responsivas à indometacina
  - 3.1. Cefaléia em salvas ("cluster")
  - 3.2. Migrânea
  - 3.3. Cefaléia cervicogênica
  - 3.4. Outras

## PRINCIPAIS CEFALÉIAS INDOMETACINA-RESPONSIVAS

A seguir descreveremos as características clínicas das principais CIR.

### Hemicrania paroxística crônica

Em 1974, Sjaastad e Dale<sup>32</sup> descreveram os 2 primeiros casos de uma cefaléia em salvas que respondia completamente ao tratamento com indometacina. Esta entidade foi nomeada de hemicrania paroxística crônica (HPC).

As principais características da HPC são<sup>2,13,38</sup>:

- Predomínio de cerca de 70% no sexo feminino (Fem 2,36 : 1 Masc).
- Idade predominante de início: 11 a 30 anos, em 52%.
- A dor é exclusivamente unilateral em virtualmente todos os casos, e quase sempre do mesmo lado da cabeça. Mas há um caso descrito de HPC bilateral<sup>28</sup>.
- A localização da dor é periorbital e na região fronto-temporal.
- A intensidade é geralmente severa, excruciante.
- É não-latejante em 2/3 dos casos.
- A duração dos ataques individuais é de aproximadamente 20 minutos, variando de 2 a 120 minutos (em geral 5 a 45 minutos).
- A freqüência dos ataques, em 24 horas, é usualmente de 4 a 20 / dia (média: 11). Quanto maior a freqüência dos ataques, tende a ser de menor duração.
- As manifestações autonômicas acompanhantes são ipsilaterais à dor. Lacrimejamento, obstrução nasal, hiperemia conjuntival, rinorréia e ptose palpebral são as mais comuns, ocorrendo em 30% a 50% dos casos. Náuseas e vômitos são incomuns.
- Os pacientes podem ter ataques noturnos, mas estes não são preponderantes.
- Em alguns (10%) pacientes, os ataques podem ser precipitados por flexão ou rotação da cabeça.
- As HPC podem ser divididas em:
  - forma primariamente crônica (58%): cefaléias diárias ou quase diárias desde o início, por mais de 12 meses;
  - forma crônica evoluindo de uma forma "pré-crônica" (22%): com períodos livres de dor, inicialmente.
  - forma "pré-crônica" permanente (20%). Alguns autores<sup>14,20,21,37,38</sup> acreditam que esta forma não contínua de HPC seja uma diferente entidade, nomeada de hemicrania paroxística episódica.
- A absoluta resposta à indometacina ocorre em "todos" os casos, desde que seja dada uma dose adequada (25 a 300 mg/d). Esta resposta ocorre rapidamente, entre 12 horas e 5 dias do tratamento. Até o presente momento, esta é considerada uma condição *sine qua non* para o diagnóstico de HPC.
- Quando o paciente não tolera a indometacina, por efeitos colaterais, ou em caso de contra-indicação ao seu uso, outros medicamentos podem ser tentados, por já ter mostrado alívio parcial dos sintomas<sup>8</sup>:

- para a fase aguda: salicilatos, sumatriptan SC;
- como tratamento profilático: verapamil, naproxeno, diclofenato.

### **Hemicrania contínua**

A hemicrania contínua (HC) foi descrita por Sjaastad e Spierings<sup>33</sup>, em 1984. Suas principais características são<sup>3,22,34</sup>:

- Predomínio no sexo feminino (Fem 2 : 1 Masc).
- Idade de início, entre 21 e 50 anos, em 83% (média: 35 anos).
- A localização da dor é mais freqüente nas áreas fronto-têmporo-orbital, mas muitos outros locais podem ser acometidos.
- A dor é exclusivamente unilateral, do mesmo lado da cabeça, na grande maioria dos casos. Pacientes com HC com cefaléias que alternam de lado ou mesmo bilaterais<sup>27</sup> já foram descritos.
- A dor é persistente, de manhã à noite, mas a intensidade é flutuante. Em geral, a cefaléia é descrita como "moderada", mas pode ocasionalmente tornar-se severa.
- Cefaléia que acorda o paciente à noite é comum (56%).
- A dor geralmente é contínua, não latejante; mas pode latejar, quando severa.
- Cefaléia idiopática em facada está associada em até 74% dos pacientes.
- Sinais autonômicos são incomuns. Náuseas ocorrem nas fases de exacerbação.
- Não há mecanismos precipitantes.
- As HC também podem ser divididas em:
  - forma crônica desde o início (53%);
  - forma crônica precedida por forma "pré-crônica", intermitente (32%);
  - forma intermitente, que persiste na fase "pré-crônica" (15%).
- A resposta à indometacina é absoluta em praticamente todos os casos. Embora Kuritzky<sup>15</sup> tenha descrito 4 casos de HC não responsivas a este medicamento, seus pacientes receberam doses máximas de 100 mg/d; é possível que com doses maiores houvesse melhor resposta.
- Outros AINH podem, eventualmente, ser eficazes no tratamento da HC, como o naproxeno e o piroxicam-beta-ciclodextrim<sup>40</sup>.

### **Cefaléia idiopática em facada**

A cefaléia idiopática em facada ("Jabs and Jolts") caracteriza-se por<sup>5,17,19,24,29,30</sup>:

- Predomínio no sexo feminino.
- Dor "em facada" ou "em pontada", de forte intensidade.
- Localização da dor: mais freqüentemente na região do ramo oftálmico do nervo trigêmeo, mas pode ser em qualquer local da cabeça.
- Pode ser unifocal (57%), multifocal unilateral (24%) ou multifocal bilateral (19%).
- Duração do ataque individual: frações de segundos, até 10 segundos.
- Freqüência variável dos ataques: desde uma vez ao ano até 50 vezes ao dia.
- Comumente está associada a outras cefaléias primárias, como migrânea, cefaléia do tipo tensional, cefaléia em salvas e cefaléia cervicogênica. Queiroz et al.<sup>29</sup> encontraram cefaléia idiopática em facada em 49% de 200 pacientes com migrânea sem aura.
- A fisiopatologia ainda é desconhecida.
- A resposta ao tratamento com indometacina, parcial ou completa, é descrita em cerca de 65% dos pacientes. Mas a avaliação da resposta é de difícil análise, pela irregularidade do curso natural desta entidade.

### **Cefaléias relacionadas à manobra de valsalva**

Existe um grupo de cefaléias relacionadas com manobras que provocam aumento da pressão intratocrânica, ou estímulos semelhantes à manobra de valsalva<sup>4</sup>. As mais comuns são provocadas por esforço físico, tosse, coito, espirro, riso, choro, evacuação, ato de abaixar-se.

Embora as cefaléias relacionadas à manobra de valsalva tenham sido originalmente associadas a lesões intracranianas, na maior parte das vezes (80%) elas são primárias ou benignas<sup>4,31</sup>. As doenças que mais comumente causam cefaléias desse tipo são: lesões expansivas intracranianas, Arnold-Chiari, impressão basilar, platibasia, pós-trauma. É recomendável que se solicite ressonância magnética cerebral para todos os pacientes com este tipo de cefaléia<sup>26</sup>.

As cefaléias relacionadas ao esforço físico podem ser divididas em:

- Cefaléia benigna do esforço (CBE): associada a esforços físicos mais prolongados, sustentados, como correr, levantamento de pesos...
- Cefaléias associadas a esforços físicos mais curtos e bruscos, como a cefaléia da tosse, do riso...

As CBE e da tosse são usualmente estudadas juntas pela maioria dos autores. A cefaléia do coito será apresentada em separado.

As principais características dessas cefaléias são<sup>6,7,26,31</sup>:

- Predomínio no sexo masculino (Masc 4 : 1 Fem).
- Duração da dor: CBE, de 5 minutos a 24 horas; cefaléia da tosse, segundos a minutos.
- Inicia imediatamente após ou pouco tempo depois do fator precipitante.
- A dor é bilateral em 65% dos casos.
- Cefaléia geralmente latejante, de intensidade severa.
- O exercício pode agir como um fator precipitante de uma migrânea ou de uma cefaléia em salvas, que podem estar associadas à cefaléia do esforço propriamente dita.
- A resposta à indometacina é referida como boa em até 86% dos pacientes. A cefaléia da tosse parece responder melhor do que a CBE.
- O prognóstico a longo prazo é bom, com remissão do quadro em 73% dos casos, no prazo de 10 anos.

### **Cefaléia associada à atividade sexual**

A cefaléia do coito, que acomete 4 vezes mais os homens do que as mulheres, pode ser dividida em 3 tipos<sup>23</sup>:

- Tipo I (24%): Inicia durante o ato sexual, antes do orgasmo; é geralmente occipital ou difusa, não-latejante e atinge o pico de intensidade durante o orgasmo. Tem características semelhantes à cefaléia do tipo tensional.
- Tipo II (69%): Inicia imediatamente antes ou durante o orgasmo; é severa, "explosiva"; latejante, frontal ou occipital; persiste por minutos ou poucas horas após o coito. Tem características semelhantes à migrânea.
- Tipo III (7%): Semelhante à cefaléia tipo II, porém piora com a posição ortostática, como a cefaléia por baixa pressão líquórica. Esta característica persiste por 2 a 3 semanas.

As cefaléias do coito podem estar associadas a hemorragia subaracnóide, por rotura de aneurisma ou malformação arteriovenosa, especialmente a "explosiva", do tipo II. O coito tem sido referido como fator precipitante de hemorragia subaracnóide em 3,8% a 12% de pacientes com aneurisma sacular e 4,1% de pacientes com malformação arteriovenosa<sup>23,31</sup>. Recomenda-se a realização de tomografia computadorizada de crânio e punção lombar nos pacientes com cefaléia do coito; é discutível a indicação de angiorressonância ou arteriografia cerebral. As seguintes manifestações clínicas indicam patologia séria: vômitos, diminuição do nível de consciência, meningismo, dor persistindo por mais de 24 horas, presença de sinal neurológico focal.

Quando o paciente apresenta episódios repetidos de cefaléia do coito, freqüentemente tem migrânea ou cefaléia do tipo tensional associada<sup>23</sup>. Parece ser comum (31% a 40%) também a associação de CBE e cefaléia do coito<sup>26</sup>.

O tratamento das cefaléias associadas à atividade sexual pode ser feito com indometacina, 50 mg/d, após o jantar; ou com propranolol, 40-200 mg/d<sup>31</sup>. Seu curso é imprevisível: pode ocorrer uma única vez ou um único surto de cefaléias (em cerca de 50%) e desaparecer espontaneamente; ou pode persistir regularmente com a atividade sexual, necessitando de tratamento profilático.

### **Cefaléias eventualmente responsivas à indometacina**

- Migrânea: Como referido no início, a indometacina, pela inibição das prostaglandinas, deveria ser um bom medicamento para o tratamento da migrânea. No entanto, uma boa resposta ao uso da indometacina só é observado em alguns casos individuais.
- Cefaléia em salvas: Embora não sendo medicamento de primeira escolha para o tratamento das cefaléias em salvas, alguns pacientes podem se beneficiar com o uso de indometacina<sup>10,16,41</sup>.
- Cefaléia cervicogênica: Pacientes com cefaléia cervicogênica podem, ocasionalmente, referir melhora com a administração de indometacina; tal resposta, porém, geralmente é parcial<sup>35</sup>.

### **SUMMARY**

A revision about a group of headaches characterized by a complete or partial responsiveness to indomethacin is presented in this article. The possible mechanisms of action of indomethacin are revised; a classification is proposed; and the clinical characteristics of the main indomethacin-responsive headaches are described.

### **KEY WORDS**

Headache, indomethacin, indomethacin-responsive.

### **Referências**

1. Amano, T.; Meyer, J.S. Prostaglandin Inhibition and Cerebrovascular Control in Patients with Headache. *Headache*, 22: 52-59, 1982.
2. Antonaci, F.; Sjaastad, O. Chronic Paroxysmal Hemicrania: A Review of the Clinical Manifestations. *Headache*, 29: 648-656, 1989.
3. Bordini, C.; Antonaci, F.; Stovner, L.J.; Schrader, H.; Sjaastad, O. "Hemicrania Continua": A Clinical Review. *Headache*, 31: 20-26, 1991.
4. Calandre, L.; Hernandez-Lain, A.; Lopez-Valdes, E. Benign Valsalva's Maneuver-Related Headache: An MRI Study of Six Cases. *Headache*, 36: 251-253, 1996.
5. Dangond, F.; Spierings, E.L.H. Idiopathic Stabbing Headaches Lasting a Few Seconds. *Headache*, 33: 257-258, 1993.

6. Diamond, S.; Medina, J.L. Benign Exertional Headache: Successful Treatment with Indomethacin (Abstr). *Headache*, 19: 249, 1979.
7. Diamond, S. Prolonged Benign Exertional Headache: Its Clinical Characteristics and Response to Indomethacin. *Headache*, 22: 96-98, 1982.
8. Evers, S.; Husstedt, I. Alternatives in Drug Treatment of Chronic Paroxysmal Hemicrania. *Headache*, 36: 429-432, 1996.
9. Fragoso, Y.D.; Seim, A.; Stovner, L.J.; Mack, M.; Bjerve, K.S.; Sjaastad, O. Arachidonic Acid Metabolism in Polymorphonuclear Cells in Headaches. A Methodologic Study. *Cephalalgia*, 8: 149-155, 1988.
10. Geaney, D.P. Indomethacin-Responsive Episodic Cluster Headache. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 46: 860-861, 1983.
11. Horrobin, D.F. Prostaglandins and Migraine. *Headache*, 17: 113-117, 1977.
12. Insel, P.A. Analgesic-Antipyretic and Antiinflammatory Agents and Drugs Employed in the Treatment of Gout. In: Hardman, J.G.; Limbird, L.E.; Eds: *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 9<sup>o</sup> Ed., New York: McGraw-Hill, 617-657, 1996.
13. Jensen, N.B.; Joensen, P.; Jensen, J. Chronic Paroxysmal Hemicrania: Continued Remission of Symptoms After Discontinuation of Indomethacin. *Cephalalgia*, 2: 163-164, 1982.
14. Kudrow, L.; Esperanza, P.; Vijayan, N. Episodic Paroxysmal Hemicrania? *Cephalalgia*, 7: 197-201, 1987.
15. Kuritzky, A. Indomethacin-resistant Hemicrania Continua. *Cephalalgia*, 12: 57-59, 1992.
16. Marks, D.R.; Rapoport, A.M. Cluster Headache Syndrome. Ways to Abort or Ward Off Attacks. *Postgrad Med*, 91: 96-104, 1992.
17. Martins, I.P.; Parreira, E.; Costa, I. Extratrigeminal Ice-Pick Status. *Headache*, 35: 107-110, 1995.
18. Mathew, N.T. Indomethacin Responsive Headache Syndromes. *Headache*, 21: 147-150, 1981.
19. Minati-Hannuch, S.N.; Mello, P.; Zukerman, E. Jabs and Jolts Syndrome. A Clinical Study (Abstr). *Cephalalgia*, 11 (Suppl): 312, 1991.
20. Newman, L.C.; Gordon, M.L.; Lipton, R.B.; Kanner, R.; Solomon, S. Episodic Paroxysmal Hemicrania: Two New Cases and a Literature Review. *Neurology*, 42: 964-966, 1992.
21. Newman, L.C.; Lipton, R.B.; Solomon, S. Episodic Paroxysmal Hemicrania: 3 New Cases and a Review of the Literature. *Headache*, 33: 195-197, 1993.
22. Newman, L.C.; Lipton, R.B.; Solomon, S. Hemicrania Continua: Ten New Cases and a Review of the Literature. *Neurology*, 44: 2111-2114, 1994.
23. Ostergaard, J.R.; Kraft, M. Benign Coital Headache. *Cephalalgia*, 12: 353-355, 1992.
24. Pareja, J.A.; Ruiz, J.; de Isla, C.; Al-Sabbah, H.; Espejo, J. Idiopathic Stabbing Headache (Jabs and Jolts Syndrome). *Cephalalgia*, 16: 93-96, 1996.
25. Pareja, J.A.; Sjaastad, O. Chronic Paroxysmal Hemicrania and Hemicrania Continua. Interval Between Indomethacin Administration and Response. *Headache*, 36: 20-23, 1996.
26. Pascual, J.; Iglesias, F.; Oterino, A.; Vázquez-Barquero, A.; Berciano, J. Cough, Exertional, and Sexual Headaches: An Analysis of 72 Benign and Symptomatic Cases. *Neurology*, 46: 1520-1524, 1996.
27. Pasquier, F.; Leys, D.; Petit, H. "Hemicrania Continua": The First Bilateral Case? *Cephalalgia*, 7: 169-170, 1987.
28. Pollmann, W.; Pfaffenrath, V. Chronic Paroxysmal Hemicrania, the First Possible Bilateral Case. *Cephalalgia*, 6: 55-57, 1986.
29. Queiroz, L.P.; Essig, J.; Thomazi Jr., B.L. Cefaléia "Em Punhalada" Idiopática em Pacientes com Enxaqueca Sem Aura (Abstr). *Arq Neuropsiquiatr*, 54 (Suppl): 8, 1996.
30. Raskin, N.H.; Schwartz, R.K. Icepick-Like Pain. *Neurology*, 30: 203-205, 1980.
31. Sands, G.H.; Newman, L.; Lipton, R. Cough, Exertional, and Other Miscellaneous Headaches. *Med Clin North Am*, 75: 733-747, 1991.
32. Sjaastad, O.; Dale, I. Evidence for a New (?), Treatable Headache Entity. A Preliminary Report. *Headache*, 14: 105-108, 1974.
33. Sjaastad, O.; Spierings, E.L.H. "Hemicrania Continua": Another Headache Absolutely Responsive to Indomethacin. *Cephalalgia*, 4: 65-70, 1984.
34. Sjaastad, O. "Hemicrania Continua"- New Developments. *Cephalalgia*, 7: 163-165, 1987.
35. Sjaastad, O.; Fredriksen, T.A.; Pfaffenrath, V. Cervicogenic Headache: Diagnostic Criteria. *Headache*, 30: 725-726, 1990.
36. Sjaastad, O.; Stovner, L.J.; Stolt-Nielsen, A.; Antonaci, F.; Fredriksen, T.A. CPH and Hemicrania Continua: Requirements of High Indomethacin Dosages - An Ominous Sign? *Headache*, 35: 363-367, 1995.
37. Spierings, E.L.H. The Chronic Paroxysmal Hemicrania Concept Expanded. *Headache*, 28: 597-598, 1988.
38. Spierings, E.L.H. Episodic and Chronic Paroxysmal Hemicrania. *Clin J Pain*, 8: 44-48, 1992.
39. Tfelt-Hansen, P.; Johnson, E.S. Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs in the Treatment of Acute Migraine Attack. In: Olesen, J.; Tfelt-Hansen, P.; Eds: *The Headaches*, New York: Raven Press, Ltd., 305-311, 1993.
40. Trucco, M.; Antonaci, F.; Sandrini, G. Hemicrania Continua: A Case Responsive to Piroxicam-Beta-Cyclodextrin. *Headache*, 32: 39-40, 1992.
41. Watson, C.P.N.; Evans, R.J. Chronic Cluster Headache: A Review of 60 Patients. *Headache*, 27: 158-165, 1987.

**Endereço para correspondência:**

Luiz Paulo de Queiroz  
 Cefaloclínica  
 Rua Barão de Batovi, 546  
 88015-340 - Florianópolis (SC)