



KARINE COUTO SARMENTO TEIXEIRA

**“HEADACHE IN CHILDHOOD:
CLINICAL AND NEUROIMAGING EVALUATION”**

***“CEFALEIA NA INFÂNCIA:
AVALIAÇÃO CLÍNICA E DE NEUROIMAGEM”***

CAMPINAS

2013



UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS
FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS

KARINE COUTO SARMENTO TEIXEIRA

“HEADACHE IN CHILDHOOD:
CLINICAL AND NEUROIMAGING EVALUATION”

Orientadora: Profa. Dra. Marilisa Mantovani Guerreiro

Co-orientadora: Profa. Dra. Maria Augusta Santos Montenegro

“CEFALEIA NA INFÂNCIA:
AVALIAÇÃO CLÍNICA E DE NEUROIMAGEM”

Tese de Doutorado apresentada à Pós-Graduação em Ciências da Cirurgia da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas – UNICAMP para obtenção do Título de **Doutora** em **Ciências Médicas**, área de concentração em Neurologia

Doctorate thesis presented to the Surgery Sciences Postgraduation Programme of the School of Medical Sciences of the University of Campinas to obtain the Ph.D (MSc) grade in Sciences

ESTE EXEMPLAR CORRESPONDE À VERSÃO FINAL DA
TESE DEFENDIDA PELO ALUNO Karine Couto Sarmiento Teixeira
E ORIENTADA PELO PROF. DR. Marilisa Mantovani Guerreiro
Assinatura do orientador:

CAMPINAS
2013

Ficha catalográfica
Universidade Estadual de Campinas
Biblioteca da Faculdade de Ciências Médicas
Maristella Soares dos Santos - CRB 8/8402

T235c Teixeira, Karine Couto Sarmiento, 1974-
Cefaleia na infância : avaliação clínica e de neuroimagem / Karine Couto Sarmiento Teixeira. – Campinas, SP : [s.n.], 2013.

Orientador: Marilisa Mantovani Guerreiro.

Coorientador: Maria Augusta Santos Montenegro.

Tese (doutorado) – Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Ciências Médicas.

1. Cefaleia. 2. Síndromes periódicas da infância. 3. Neuroimagem. 4. Sinusite. 5. Terapêutica. I. Guerreiro. Marilisa Mantovani, 1955-. II. Montenegro, Maria Augusta Santos, 1972-. III. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas. IV. Título.

Informações para Biblioteca Digital

Título em outro idioma: Headache in childhood : clinical and neuroimaging evaluation

Palavras-chave em inglês:

Headache

Periodics syndromes of infancy

Neuroimaging

Sinusitis

Therapeutics

Área de concentração: Neurologia

Titulação: Doutora em Ciências Médicas

Banca examinadora:

Marilisa Mantovani Guerreiro [Orientador]

Marco Antonio Arruda

Marcelo Masruha Rodrigues

Alberto Luiz Cunha da Costa

Kátia Maria Ribeiro Silva Schmutzler

Data de defesa: 31-07-2013

Programa de Pós-Graduação: Ciências Médicas

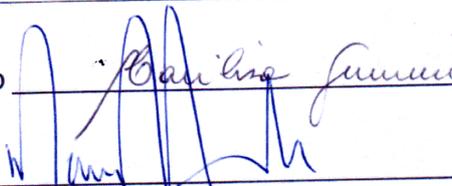
BANCA EXAMINADORA DA DEFESA DE DOUTORADO
KARINE COUTO SARMENTO TEIXEIRA

Orientador (a) PROF(A). DR(A). MARILISA MANTOVANI GUERREIRO

Coorientador (a) PROF(A). DR(A). MARIA AUGUSTA SANTOS MONTENEGRO

MEMBROS:

1. PROF(A). DR(A). MARILISA MANTOVANI GUERREIRO



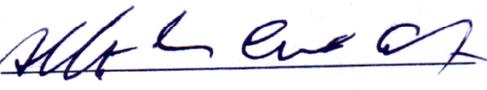
2. PROF(A). DR(A). MARCO ANTONIO ARRUDA



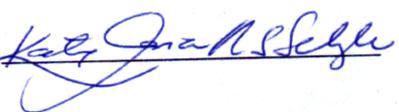
3. PROF(A). DR(A). MARCELO MASRUHA RODRIGUES



4. PROF(A).DR(A). ALBERTO LUIZ CUNHA DA COSTA



5. PROF(A).DR(A). KÁTIA MARIA RIBEIRO SILVA SCHMUTZLER



Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas da Faculdade de Ciências Médicas
da Universidade Estadual de Campinas

Data: 31 de julho de 2013

DEDICATÓRIA

*Às razões e incentivos da minha vida: meus amores, Dan, Pedro
Lucas e Ana Beatriz.*

À minha mãe, Maria Rosa, pelo carinho e exemplo.

AGRADECIMENTOS

A Deus e àqueles que guiados por Ele, ajudaram-me a ter sabedoria para superar os momentos difíceis e compartilharam a alegria das conquistas.

À minha orientadora Prof. Dra. Marilisa Mantovani Guerreiro, pela compreensão, confiança e determinação com que me guia na construção da minha vida acadêmica.

À Prof. Dra. Maria Augusta Santos Montenegro, pelas contribuições inestimáveis e incentivo pessoal.

A todos os professores do Departamento de Neurologia.

A todos os meus colegas de trabalho, especialmente aos residentes da neurologia infantil, pelo companheirismo e momentos de alegria.

A todos os funcionários do Departamento de Neurologia em especial a Solange e ao Márcio, pela dedicação e competência estando sempre prontos para me socorrerem.

Aos meus pacientes e seus pais, que me engrandecem profissional e pessoalmente e pela confiança em mim empenhada.

"[...] onde está a felicidade? No amor, ou na indiferença? Na obediência, ou no poder? No orgulho, ou na humildade? Na investigação, ou na fé? Na celebridade, ou no esquecimento? Na nudez, ou na prosperidade? Na ambição, ou no sacrifício? [...] A meu ver, a felicidade está na doçura do bem, distribuído sem idéia de remuneração. [...] Ou, por outra, sob uma fórmula mais precisa, a nossa felicidade consiste no sentimento da felicidade alheia, generosamente criada por um ato nosso. [...]"

Rui Barbosa

A cefaleia é uma condição extremamente prevalente em crianças e gera transtorno na vida familiar e escolar do seu portador. O objetivo geral do presente estudo foi caracterizar a frequência e tipos de cefaleia na infância, além de responder a algumas perguntas organizadas em subprojetos expostos abaixo. Foi realizada avaliação retrospectiva de prontuários, visando analisar os dados clínicos e de neuroimagem. As informações obtidas por análise de prontuários e complementadas em visitas de rotina. Os 674 pacientes estudados integraram um banco de dados, a partir do qual os resultados foram analisados e distribuídos em subprojetos. No subprojeto 1, verificamos o papel da investigação por neuroimagem nas cefaleias na infância. Foram incluídos 646 pacientes que apresentavam queixa de cefaleia e exame neurológico normal, a fim de avaliar o benefício da neuroimagem no diagnóstico e tratamento dessa patologia. Achados anormais de neuroimagem foram encontrados em 60 pacientes, classificados em três grupos: a) 9 pacientes com alterações relacionadas à patologia de base; b) 43 pacientes com alterações radiológicas benignas; e c) 8 pacientes com alterações radiológicas que mudaram a conduta médica. Desse último grupo, quatro pacientes tiveram lesões potencialmente cirúrgicas: hematoma subdural, tumor temporal de baixo grau, cisto colóide do terceiro ventrículo e papiloma do plexo coróide. No subprojeto 2, analisamos o papel da sinusopatia diagnosticada por imagem como etiologia das cefaleias. Os pacientes foram incluídos de forma prospectiva, comparando-se um grupo de 62 pacientes com cefaleia com um grupo controle de 41 pacientes, todos sem sintomas agudos de sinusite. Não encontramos diferença significativa entre os dois grupos em relação ao diagnóstico de sinusopatia por neuroimagem. No subprojeto 3, foram estudadas as características das síndromes periódicas da infância em 38 pacientes: 2 pacientes com torcicolo paroxístico benigno da infância; 12 com vertigem paroxística benigna da infância; 15 com migrânea abdominal; 1 com vômitos cíclicos; 3 com auras em migrânea; e 5 pacientes com migrânea confusional. Todos tinham exame neurológico normal e 25 pacientes tinham história familiar de migrânea. Os dois subtipos mais prevalentes na infância foram vertigem paroxística benigna da infância e migrânea abdominal. A profilaxia foi instituída em 23 pacientes (13 com ciproheptadina e 10

com flunarizina), todos tiveram boa evolução. No subprojeto 4 foi avaliado qual porcentagem dos pacientes com migrânea necessita de profilaxia e qual a sua eficácia. Dos 430 pacientes com migrânea, a terapia profilática foi instituída em 168 pacientes e 90% destes obtiveram boa resposta terapêutica. A droga mais utilizada foi a flunarizina em 90 pacientes, seguida pela ciproheptadina em 34 pacientes. Com os dados acima descritos foi possível concluir que: A história clínica de pacientes pediátricos não permite boa caracterização do tipo de cefaleia em muitas crianças, a maioria dos pacientes com cefaleia apresenta exame neurológico normal; migrânea sem aura é o tipo de cefaleia mais prevalente entre os pacientes acompanhados em nosso serviço; exame neurológico normal em pacientes pediátricos com cefaleia primária do tipo migrânea e tensional não exclui alteração de neuroimagem; cefaleia secundária mais frequentemente está associada a exame neurológico e neuroimagem alterados; este estudo sugere que a neuroimagem seja indicada na infância, após atendimento de serviço terciário, pois pode alterar conduta; sinusopatia diagnosticada pela neuroimagem em pacientes com cefaleia não exclui o diagnóstico de cefaleias primárias; os equivalentes de migrânea apresentam exame neurológico normal e boa resposta ao tratamento profilático; sugerimos que flunarizina e ciproheptadina são eficazes na profilaxia medicamentosa da migrânea.

ABSTRACT

Headache is an extremely prevalent condition in children and causes distress in their families and school life. The general aim of this study was to characterize the frequency and types of headache in childhood. This was a retrospective study conducted at an outpatient pediatric neurology clinic. Our database included 674 patients. Our data showed that most patients with headache had a normal neurological examination and migraine without aura was the most prevalent type of headache. Further results were subdivided in four subprojects. In subproject 1, we verified the role of neuroimaging in the diagnosis and treatment of headache in childhood. We included 646 patients with headache as a main complain and normal neurological examination. The findings were subdivided into three groups: 9 patients had abnormalities related to an underlying disease; 43 had radiological benign findings; and, eight had radiological findings that influenced clinical care. Of this latter group, four patients had potentially surgical lesions: subdural hematoma, low-grade temporal lobe tumor, colloid cyst of the third ventricle and choroid plexus papilloma. In subproject 2, we verified the role of sinus disease as a cause of headache when sinus disease is diagnosed by neuroimaging. Patients were included prospectively, comparing the group of 62 patients with headache with a control group of 41 patients with other neurological conditions and without headache, all without symptoms of acute sinusitis. There was no significant difference among them. In subproject 3, we included 38 patients with childhood periodic syndromes: 15 children had abdominal migraine, 12 had benign paroxysmal vertigo of childhood, five had confusional migraine, three had aura without migraine, two had benign paroxysmal torticollis of infancy, and one had cyclic vomiting. All had normal neurological examination and 25 patients had a family history of migraine. The two most prevalent subtypes in childhood were benign paroxysmal vertigo of infancy and abdominal migraine. Prophylaxis was recommended to 23 patients (13 cyproheptadine and 10 flunarizine), all had a good outcome. In subgroup 4, we verified the percentage of patients with migraine that need prophylaxis and its effectiveness. The prophylactic therapy was introduced in 168 patients and was effective in 90% of them. Flunarizine was the most used drug in 90 patients, followed by cyproheptadine in 34 patients. Our data allowed the

following conclusions: clinical history of pediatric patients does not allow a good characterization of type headache in many children, most patients present with headache normal neurological examination; migraine without aura is the most prevalent type of headache among patients followed in our service; normal neurological examination in pediatric patients with primary headache of migraine and tension-type does not exclude changes in neuroimaging, secondary headache is most often associated with neurological examination and neuroimaging changed, this study suggests that neuroimaging is indicated in childhood after tertiary care, as it can alter conduct; sinusitis diagnosed by neuroimaging in patients with headache does not exclude the diagnosis of primary headaches, migraine equivalents have normal neurological examination and a good response to prophylactic treatment, we suggest that flunarizine and cyproheptadine are effective in the prophylaxis of migraine medication.

LISTA DE ABREVIATURAS

AAN	Academia Americana de Neurologia
ICHD	Cr�terios da International Headache Society
IHS	International Headache Society

LISTA DE TABELAS

		<i>PAG.</i>
Tabela 1	Dados demográficos	53
Tabela 2	Distribuição dos pacientes em faixas etárias	53
Tabela 3	Classificação das cefaleias	54
Tabela 4	Pacientes classificados em mais de um tipo de cefaleia	54
Tabela 5	Classificação das cefaleias primárias	55
Tabela 6	Dados epidemiológicos nos diferentes tipos de cefaleia	56
Tabela 7	Classificação de migrânea	56
Tabela 8	Classificação das cefaleias secundárias	57
Tabela 9	Anormalidades do exame neurológico	58
Tabela 10	Relação entre a classificação das cefaleias e o exame neurológico	59
Tabela 11	Comparação entre os tipos de cefaleia e a neuroimagem	60
Tabela 12	Comparação entre migrânea com e sem aura e a neuroimagem	60
Tabela 13	Tipos de fatores desencadeantes da cefaleia	93
Tabela 14	Fatores dietéticos desencadeantes de cefaleia	94
Tabela 15	Resposta da terapia não medicamentosa em pacientes com migrânea e fatores desencadeantes	95
Tabela 16	Tratamento profilático em pacientes com migrânea	95
Tabela 17	Resposta ao tratamento profilático farmacológico da migrânea	96
Tabela 18	Efeito colateral em uso de tratamento profilático medicamentoso	97
Tabela 19	Drogas utilizadas pelos pacientes sem resposta ao tratamento profilático	98
Tabela 20	Comparação entre flunarizina e ciproheptadina no tratamento profilático da migrânea	98

SUMÁRIO

	<i>PÁG.</i>
RESUMO	xiii
ABSTRACT	xvii
1. INTRODUÇÃO	27
2. REVISÃO DA LITERATURA	31
3. OBJETIVOS	41
3.1 Geral	43
3.2 Específicos	43
4. MÉTODOS	45
5. RESULTADOS	51
5.1 Caracterização da amostra	53
5.2 Resultados do Subprojeto 1 (Artigo Neuroimagem)	61
5.3 Resultados do Subprojeto 2 (Artigo Sinusopatia)	73
5.4 Resultados do Subprojeto 3 (Artigo Equivalentes de Migrânea)	83
5.5 Resultados do Subprojeto 4 (Tratamento Profilático das Migrêneas)	93
6. DISCUSSÃO	99
6.1 Caracterização da amostra	101
6.2 Subprojeto 1 (Neuroimagem)	104
6.3 Subprojeto 2 (Sinusopatia)	106
6.4 Subprojeto 3 (Equivalentes de Migrânea)	107
6.5 Subprojeto 4 (Tratamento Profilático das Migrêneas)	109
7. CONCLUSÕES	111
8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	115
9. ANEXOS	125

1. INTRODUÇÃO

A cefaleia é uma condição extremamente prevalente em crianças e gera transtorno na vida familiar e escolar do seu portador. O diagnóstico e o tratamento continuam sendo desafios médicos, principalmente pelo fato de todo o acompanhamento clínico do paciente se basear em uma adequada classificação do seu tipo de cefaleia. Na infância, inúmeros fatores tornam essa etapa diagnóstica difícil de ser realizada.

Classificar a cefaleia na infância esbarra em inúmeros obstáculos que precisam ser superados. Em alguns pacientes, a cefaleia não é um sintoma prevalente, como ocorre nos equivalentes de migrânea, e embora essas entidades sejam frequentes na população pediátrica, elas são muitas vezes subdiagnosticadas. Por vezes, um achado radiológico de doença sinusal impede um diagnóstico adequado de cefaleia tipo migrânea ou outro tipo de cefaleia primária na infância.

O grande desafio na população pediátrica é fazer uma anamnese confiável e caracterizar adequadamente alguns sintomas, como o recente aparecimento da cefaleia ou a mudança no tipo de dor, o que pode não ser tão evidente como no adulto. A relação médico-paciente na infância está habitualmente intermediada por pais ansiosos, o que pode levar à inadequada avaliação dos sintomas, sendo estes super ou sub-estimados.

Ao lidar com uma criança com cefaleia, a possibilidade de uma lesão cerebral como sua etiologia deve ser cuidadosamente considerada. A maior parte da literatura médica sobre a utilidade da neuroimagem em pacientes com cefaleia é baseada em séries de casos de adultos e a neuroimagem não se justifica em pacientes com história de cefaleia tipo migrânea e exame neurológico normal, mas pode ser aplicada a pacientes que não preenchem a definição estrita de migrânea.

Não há informações suficientes, no momento, para definir o papel da neuroimagem na avaliação de pacientes pediátricos com cefaleia não migranosa. O exame neurológico normal isolado sem uma boa anamnese não é um indicador confiável de avaliação de neuroimagem normal.

Diante da prevalência da cefaleia na infância, da sua importância e das dúvidas que cercam esse problema, decidimos estudar detalhadamente essa condição na esperança de responder a algumas questões importantes e através dessas respostas contribuir para o melhor entendimento do tema.

2. REVISÃO DA LITERATURA

A cefaleia é uma condição frequente na população pediátrica e na maioria das vezes debilitante, mas não menos importante que a dor é o transtorno psicossocial que esta patologia acarreta em seus portadores.¹

Em estudo realizado na Suécia, com 8993 escolares com idade entre 7 e 15 anos, o autor obteve o relato de ao menos um episódio de cefaleia em 40% das crianças aos 7 anos e em 75% dos adolescentes aos 15 anos de idade. Meninos pré-puberes são mais acometidos do que meninas, e esse padrão se inverte após a puberdade.²

Em nosso país, Barea *et al.*³ avaliaram 538 estudantes com idade entre 10 e 18 anos na cidade de Porto Alegre e encontraram taxas de prevalência de cefaleia de 82,9% no último ano, 31,4% na última semana e 8,9% nas últimas 24 horas. De acordo com os critérios da International Headache Society (IHS)⁴ o diagnóstico de cefaleia tensional foi obtido em 72,8% das crianças e de migrânea em 9,9% dos estudantes que apresentavam cefaleia.

Migrânea é comum em crianças com frequência crescente até a adolescência. As taxas de prevalência aumentam de 3% (na idade de 3 a 7anos) para 4 a 11% (na idade de 7 a 11 anos) chegando a 8 a 23% (na idade de 11 a 15 anos). A idade média de início é de 7,2 anos para meninos e 10,9 anos para meninas.⁵

Em estudo realizado por Brna *et al.*⁶ em que houve um seguimento por 20 anos de crianças com cefaleia, esta queixa persistiu na vida adulta em 73% dos pacientes. Assim, ensinar o manejo adequado da patologia apresentará um benefício a longo prazo.⁷

Na infância há um grupo de patologias nas quais a cefaleia não é o sintoma clínico mais proeminente. Os equivalentes de migrânea ou síndromes periódicas da infância se caracterizam por terem caráter periódico, componente hereditário, história familiar de migrânea e a evolução do quadro clínico, por vezes, para tipos clássicos de migrânea. Eles abrangem cinco síndromes: vertigem paroxística benigna da infância, migrânea abdominal, vômitos cíclicos, torcicolo paroxístico benigno da infância, aura sem migrânea e migrânea confusional. Os três primeiros estão na classificação proposta pela IHS.⁴ A prevalência dos

equivalentes de migrânea na literatura varia de 1,8 a 4%, chegando até 9,8% se for considerado apenas a população de pacientes migranosos. Assim como em outros tipos de cefaleia o diagnóstico e posterior tratamento adequados dependem de uma minuciosa avaliação do paciente.⁸⁻¹⁰

A avaliação da criança com cefaleia é bastante abrangente, iniciando-se por uma anamnese detalhada, seguida do exame físico completo, incluindo aferição da pressão arterial e da temperatura, e um exame neurológico detalhado, inclusive com o exame do fundo de olho. Muitos pacientes sofrem com mais de um tipo de cefaleia, sendo essencial estabelecer uma história detalhada para cada tipo de dor.^{11,12}

O objetivo principal no atendimento inicial é estabelecer se a cefaleia é primária ou secundária a uma patologia de base. Assim que uma causa secundária é excluída é necessário categorizar a cefaleia como primária, segundo os critérios da IHS.⁴

Medina *et al.*¹³ estratificaram os pacientes em baixo, intermediário ou alto risco para apresentar tumor cerebral, baseados em preditores clínicos obtidos pela anamnese e exame neurológico. A probabilidade de tumor cerebral nos três grupos foi calculada em: 0,01% para o grupo de baixo risco, 0,4% para o grupo intermediário e 4% para o grupo de alto risco. Os fatores preditivos de lesão expansiva encontrado no grupo de alto risco foram cefaleia de início menor que seis meses associado a pelo menos um dos seguintes fatores: cefaleia ao deitar, vômitos, confusão, ausência de história familiar de migrânea e exame neurológico alterado.

Sobri *et al.*¹⁴ identificaram três fatores que demonstram forte valor preditivo positivo para patologia intracraniana: papiledema, paresias, e confusão ou perda de consciência. Detsky *et al.*, por sua vez, em uma revisão sistemática avaliaram quais características da história clínica e exame neurológico poderiam ser usados para prever anormalidades intracranianas significativas na neuroimagem. Quatro variáveis clínicas tiveram valor preditivo positivo e negativo estatisticamente significativo: exame neurológico alterado, cefaleia inespecífica, cefaleia exacerbada por exercício ou manobra de valsalva e cefaleia com vômitos.¹⁵

Sempere *et al.* realizaram estudo observacional prospectivo, consecutivo, que incluiu 1.876 pacientes com cefaleia crônica (pelo menos quatro semanas de duração) e exame neurológico normal. Este estudo determinou a prevalência de 0,9% de anomalias intracranianas significativas nos pacientes (acima de 14 anos) com cefaleia crônica e exame neurológico normal.¹⁶

Na literatura, a presença de anormalidades em neuroimagem com exame neurológico normal em pacientes com cefaleia do tipo migrânea variou de 0,2% a 3,1%, mas os estudos eram muito heterogêneos quando incluíam pacientes com cefaleia do tipo inespecífica, variando de nada a 6,7%.¹⁷⁻¹⁹

Existem inúmeros *guidelines* que aconselham sobre o uso de neuroimagem para avaliação da dor de cabeça.¹⁸⁻²⁰ Na revisão sistemática realizada por Frishberg incluindo dados de 13 estudos prospectivos e quatro estudos retrospectivos a chance de detectar uma anomalia intracraniana foi estimada em dois grupos distintos de pacientes com cefaleia: um grupo composto por pacientes com cefaleia tipo migrânea e outro grupo por pacientes com cefaleia em que o padrão não foi definido. Concluindo que: em adultos com cefaleia recorrente tipo migrânea, incluindo aqueles com aura visual, sem nenhuma mudança recente no padrão de cefaleia, sem história de convulsões e sem sinais ou sintomas neurológicos focais, o uso rotineiro de neuroimagem não é justificado. Mas, em pacientes com padrões atípicos de cefaleia ou outros dos critérios acima mencionados, a neuroimagem pode ser indicada.¹⁸ Esses dados vão de acordo com outras revisões sistemáticas, onde neuroimagem pode ser aplicada a pacientes que não preenchem a definição estrita de cefaleia tipo migrânea.¹⁷⁻²⁰

Honing e Charney propuseram que em idade inferior a três anos haveria necessidade de tomografia computadorizada em crianças com cefaleia.²¹

Howard *et al.* abordaram a ansiedade e níveis de depressão entre os pacientes com cefaleia crônica, bem como seu custo para o sistema de saúde, questionando se o uso da neuroimagem poderia ser ansiolítico ou ansiogênico. O estudo demonstrou que fazer neuroimagem em pessoas com cefaleia crônica, independentemente da sua ansiedade e / ou

depressão, reduz o nível de utilização de serviços de saúde (consultas psiquiátricas e neurologistas). E entre as pessoas com uma pontuação superior a 11 no *High Anxiety* e Escala de Depressão reduz o custo do sistema.²²

Apesar da associação entre lesão expansiva encontrada em neuroimagem e cefaleia ser habitualmente bem definida, determinar a relação entre achados benignos e dor de cabeça é sempre um desafio. Achados benignos são definidos como aqueles que não alteram o tratamento do paciente.¹ Esses achados incluem: patologia dos seios da face, alteração de substância branca inespecífica, angiomas venosos, cistos aracnóides, cistos pineais e mega cisterna magna.

Entre as alterações de imagem acima descritas, a sinusopatia é comumente encontrada. A frequência de patologia dos seios da face em pacientes com cefaleia varia de 1,3% a 13,7%.^{19,23,24} Por outro lado, sinusopatia é encontrada em 27% a 42% de pacientes assintomáticos que realizaram tomografia por outras razões.^{25,26}

Sinusopatia é reconhecida como uma causa potencial de cefaleia, tanto na população pediátrica como em adultos, pois a inervação dos seios e da mucosa nasal é feita por ramos do nervo trigemino. No entanto, é necessário ter cuidado para não haver erros de interpretação da imagem, principalmente quanto ao espessamento mucoso na ausência de sintomas de sinusite aguda. Sinusite crônica não é reconhecida como uma etiologia para cefaleia secundária pelos critérios da IHS.⁴

O *American Migraine Study* sugeriu que 42% dos pacientes com migrânea definida pelos critérios da IHS, tinham recebido um diagnóstico médico prévio de cefaleia sinusal.²⁷ Em outro estudo prospectivo, 80% dos 2.991 pacientes, com auto-diagnóstico ou diagnóstico médico de cefaleia sinusal, preenchem os critérios para migrânea pela IHS.⁴ Falsos positivos secundários às anormalidades crônicas, reforçam o diagnóstico errado, como observado neste estudo.²⁸

O *Sinus, Allergy and Migraine study*, um estudo neurológico prospectivo de 100 pacientes consecutivos com cefaleia sinusal (auto-diagnosticada ou por médico),

constatou que 63% dos pacientes eram portadores de cefaleia tipo migrânea, 23% provável migrânea e apenas 3% tiveram cefaleia secundária a rinossinusite, de acordo com os critérios da IHS. Entre os pacientes diagnosticados com migrânea, 75% relataram sintomas autonômicos durante o episódio de dor.²⁹

Os sintomas de sinusite, por vezes presentes em pacientes durante crise migranosa, teriam sua base anatômica a partir da ativação de um reflexo trigêmeo-autônomo, mediado por aferentes trigeminais e eferentes parassimpáticos, que inervam a mucosa lacrimal e nasal. Por isso, o episódio de cefaleia do tipo migrânea é frequentemente acompanhado de sintomas autonômicos, como lacrimejamento, congestão nasal, ou rinorreia.^{30,31}

Quando se inicia um tratamento para cefaleia existem inúmeras expectativas a serem supridas. Os pais desejam saber a causa da dor de cabeça, instituir um tratamento efetivo e ter a certeza de que a cefaleia não é de causa secundária.³²

O tratamento da cefaleia na criança e no adolescente é baseado em um plano terapêutico individualizado e por vezes multidisciplinar, dependendo do tipo de cefaleia, da sua frequência, do transtorno psicossocial que acarreta e da relação médico-paciente. Nem todas as crianças requerem um tratamento farmacológico e existe uma maior dificuldade em usar medicações, sejam agudas ou preventivas, nesta população, com mesma eficácia e segurança com que é usada na população adulta.^{17,33}

Para ser eficaz o tratamento depende de envolvimento dos pais e do paciente com a sua patologia, sendo o diário da cefaleia de importante função terapêutica. Com esta ferramenta é possível obter dados necessários para estabelecer fatores desencadeantes como: alimentos, jejum prolongado, odores (perfume, tinta, gasolina), privação ou excesso de sono, exposição ao sol, emoções negativas ou positivas, provas escolares, excesso de atividades extracurriculares e barulho excessivo. Outra medida não farmacológica importante é estabelecer uma rotina de hábitos que incluem: horários para a criança dormir, se alimentar, brincar, estudar e higiene do sono.^{12,34}

O guideline para tratamento farmacológico de migrânea em crianças e adolescentes determina que o ibuprofeno é efetivo e deve ser considerado para o tratamento agudo de migrânea em crianças (nível A) e o acetaminofeno é provavelmente efetivo e deve ser considerado para o tratamento agudo de migrânea em crianças (nível B). O sumatriptano nasal spray é efetivo e deve ser considerado para o tratamento agudo de migrânea em adolescentes (nível A), mas não há dados para suportar ou refutar o uso de qualquer triptano oral em crianças ou adolescentes (nível U).³³

O tratamento preventivo, por sua vez, tem por objetivo: diminuir a frequência, gravidade e duração dos ataques agudos, melhorar a resposta ao tratamento abortivo destes ataques e evitar o uso abusivo de medicação analgésica na fase aguda. Ele deve ser instituído quando o número de crises for maior do que quatro crises por mês, se houver ineficácia, contra-indicação, ou presença de efeitos colaterais graves das medicações utilizadas na fase aguda e em circunstâncias especiais (migrânea hemiplégica, migrânea basilar e infarto migranoso).³³⁻³⁷

A medicação de escolha para tratamento profilático de migrânea é a flunarizina, um bloqueador de canal de cálcio, definida pela Academia Americana de Neurologia (AAN) como provavelmente efetivo para terapia preventiva de migrânea (nível B). Não há evidência suficiente para fazer qualquer recomendação sobre o uso de ciproheptadina, amitriptilina, ácido valpróico, topiramato, ou levetiracetam (nível U), assim como, não pode ser feita recomendação em relação ao propranolol como terapia preventiva, pois as evidências são conflituosas.³³

Na avaliação das terapias comportamentais no auxílio do tratamento da migrânea realizada pela AAN, a utilização da técnica de relaxamento, biofeedback combinado com técnica de relaxamento ou terapia cognitivo comportamental podem ser consideradas como opções terapêuticas para tratamento preventivo de migrânea (grade A). Mas foi observado que a terapia comportamental deve ser combinada com tratamento farmacológico preventivo para alcançar melhora clínica adicional no alívio da migrânea (grade B).¹⁷

O diagnóstico e o tratamento de crianças e adolescentes portadores de cefaleia são multifacetados, ainda há conflitos quanto ao tipo de terapia a instituir e sua real eficácia nesta população, bem como evidente insegurança familiar e médica quanto à necessidade de realizar ou não exames complementares e quando valorizá-los, o que dificulta o sucesso terapêutico, a sua aderência e a relação médico-paciente.

3. OBJETIVOS

3.1 Geral

Caracterizar a frequência e tipos de cefaleia na infância.

3.2 Específicos

- Qual o papel da investigação por neuroimagem nas cefaleias na infância?
- Qual o papel da sinusopatia na cefaleia na infância?
- Qual a frequência e características das síndromes periódicas da infância (equivalentes de migrânea)?
- Qual porcentagem de pacientes com migrânea necessita profilaxia e qual a sua eficácia?

4. MÉTODOS

Avaliação retrospectiva de 2006 a 2012 de prontuários realizada em hospital terciário nos ambulatórios de neurologia infantil do Hospital das Clínicas da Unicamp e ambulatório de nível secundário, visando analisar os dados clínicos e de neuroimagem.

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Unicamp.

As informações obtidas por análise de prontuários incluíram: idade, sexo, tipo de dor de cabeça, presença de síndromes periódicas, história familiar, exame clínico incluindo pressão arterial, exame neurológico incluindo fundo de olho, resultados da neuroimagem, e terapêutica instituída (recomendações gerais ou terapia farmacológica). A anamnese e o exame físico e neurológico eram sempre checados por um membro da nossa equipe. A história familiar para cefaleia foi considerada positiva, quando havia um dos progenitores ou parentes de primeiro grau com queixa de cefaleia recorrente.

Os pacientes integraram um grande banco de dados a partir do qual foram analisados em quatro frentes distintas de trabalho. Esses subprojetos foram: subprojeto 1- papel da investigação por neuroimagem nas cefaleias na infância; subprojeto 2- papel da sinusopatia na cefaleia na infância; subprojeto 3- caracterização das síndromes periódicas da infância e subprojeto 4- profilaxia das cefaleias e qual a sua eficácia.

Foram excluídos da análise: idade acima de 15 anos; estudo de neuroimagem não disponível; medida de pressão arterial não disponível; e, avaliação oftalmológica não disponível.

Nos subprojetos 1, 2 e 4 os pacientes portadores de equivalente de migrânea sem associação com outros tipos de cefaleia foram excluídos da análise.

No subprojeto 2, referente ao papel da sinusopatia como etiologia das cefaleias, foram incluídos pacientes com idade entre três e 18 anos, de forma prospectiva, consecutiva, comparando-se o grupo de pacientes com cefaleia com o grupo controle de pacientes com doenças neurológicas, mas sem queixa cefaleia. Foram também excluídos os

pacientes com sintomas de sinusite aguda (rinorréia purulenta e febre) no momento da realização do exame de neuroimagem.

Os pacientes portadores de cefaleia foram subdivididos em cefaleia primária ou cefaleia secundária, de acordo com os critérios de classificação da cefaleia pela IHS baseando-se na anamnese, exame clínico e exame neurológico da primeira consulta médica realizada com a nossa equipe, independente do achado de neuroimagem realizada posteriormente. Cada tipo distinto de cefaleia que o paciente relatou foi diagnosticado e codificado separadamente, segundo os critérios da IHS.

Os pacientes foram submetidos à tomografia computadorizada e/ou ressonância magnética. Todos os exames foram vistos por um membro de nossa equipe. Os dados coletados foram inseridos no programa SPSS, versão 12.0, para Windows, para análise estatística. Para a comparação das variáveis, foram utilizados teste exato de Fisher, teste de qui quadrado e calculada a ODDs rate. O nível de significância foi de $p < 0,05$.

Subprojeto 1. Qual o papel da investigação por neuroimagem na cefaleia na infância?

Foram incluídos apenas pacientes com exame neurológico normal e sem critério preditivo de lesão expansiva, a fim de avaliar o benefício da neuroimagem no diagnóstico e consequentemente tratamento das cefaleias. Foram considerados fatores preditivos para lesão expansiva, segundo o guideline da AAN (2002): duração da cefaleia menor que um mês, exame neurológico alterado, principalmente a alteração de marcha, e crises epiléticas. Síndromes periódicas da infância foram excluídas. Achados anormais de neuroimagem foram classificados em 3 grupos: a) alterações relacionadas à patologia de base (gliose, seqüela de evento vascular, etc); b) alterações radiológicas benignas (cisto aracnoide, calcificações inespecíficas, etc) e c) alterações radiológicas que mudaram a conduta médica. Os achados de neuroimagem classificados como alterações relacionadas à doença de base são aqueles que já existiam previamente à queixa de cefaleia, estavam relacionados com uma patologia prévia e que não alteravam o exame neurológico. Os

achados de neuroimagem classificados como alterações radiológicas benignas são alterações de neuroimagem benignas, inespecíficas, que não alteram a conduta e não tem relação com a queixa de cefaleia. Foram considerados alterações radiológicas que influenciaram na conduta médica, quando a imagem alterou o acompanhamento clínico, exames de neuroimagem periódicos para acompanhar a evolução da patologia encontrada, ou teve implicação cirúrgica.

Subprojeto 2. Qual o papel da sinusopatia na cefaleia na infância?

Foram incluídos pacientes com cefaleia, consecutivos, de forma prospectiva. Foram excluídos os pacientes com sintomas de sinusite aguda (rinorréia purulenta e febre) no momento da realização do exame de neuroimagem. Síndromes periódicas da infância também foram excluídas. Os dados foram comparados com o grupo controle composto por pacientes com doenças neurológicas, sem queixa de cefaleia e sem sintomas agudos de sinusite. Os pacientes do grupo controle que eram portadores de epilepsia foram incluídos de forma consecutiva após a primeira consulta, portanto não estavam em uso de medicação. A análise estatística foi feita utilizando-se o teste exato de Fisher, com nível de significância de 0,05.

Subprojeto 3. Qual a frequência e características das síndromes periódicas da infância (equivalentes de migrânea)?

Apenas os pacientes com síndromes periódicas da infância foram incluídos. Foram caracterizadas como síndromes periódicas as patologias de natureza periódica e paroxística, que possuem relação causal e patogênica com as formas mais típicas de migrânea na infância, mas não apresentam o componente proeminente da cefaleia. As características clínicas destas entidades estão dentro do espectro migranoso. Os pacientes foram classificados em cinco grupos: a) torcicolo paroxístico benigno da infância; b) vertigem paroxística benigna da infância; c) migrânea abdominal/vômitos cíclicos; d) aura sem cefaleia; e, e) migrânea confusional. Para avaliar a eficácia da profilaxia medicamentosa no tratamento das síndromes periódicas da infância avaliamos todos os pacientes com critério clínico para profilaxia medicamentosa (três ou mais episódios de

cefaleia ao mês ou crises incapacitantes). Sucesso na profilaxia medicamentosa foi considerado quando houve melhora na frequência das crises, tornando-se esporádicas.

***Subprojeto 4.** Qual porcentagem dos pacientes com migrânea necessita de profilaxia e qual a sua eficácia?*

Para avaliar a eficácia da profilaxia medicamentosa no tratamento da migrânea na infância avaliamos todos os pacientes com cefaleia que apresentavam critério clínico para profilaxia medicamentosa (três ou mais episódios de cefaleia ao mês ou crises incapacitantes). Antes do tratamento, todos os pacientes tentaram controle da cefaleia através de medidas como evitar fatores desencadeantes. Classificamos os fatores dietéticos desencadeantes de cefaleia em três grupos: erro alimentar - alimentação desbalanceada composta por alimentos de baixo teor nutritivo; jejum - grande período sem ingestão alimentar e alimento desencadeador, quando ao ser ingerido havia uma relação temporal com a cefaleia. As síndromes periódicas da infância foram excluídas. Foi considerada a droga de primeira escolha na profilaxia aquela que iniciou o tratamento e droga de última escolha aquela que o paciente estava em uso quando apresentou sucesso na terapia profilática. Sucesso na profilaxia medicamentosa foi considerado melhora na frequência das crises que se tornaram esporádicas e na sua intensidade, quando se tornaram fracas, isto é, não inibiam ou impediam as atividades de vida diária.

5. RESULTADOS

5.1 Caracterização da Amostra

5.1.1 Dados Demográficos

O banco de dados sobre cefaleia na infância incluiu 674 pacientes, 303 meninos, 371 meninas, com idades entre 1 e 15 anos, média = 8,7anos (tabela 1).

Tabela 1– Dados demográficos

<i>Dados demográficos</i>	
Número de pacientes (n)	674
Idade (anos)	8,7 (1 – 15)
Sexo (F/M)	371 / 303
História familiar	291 (43,1%)

Os pacientes foram agrupados em duas faixas etárias, com 64% dos pacientes apresentando idade entre 8 e 15 anos.

Tabela 2- Distribuição dos pacientes em faixas etárias

<i>Faixa de Idade</i>	<i>N</i>
1-7 anos	241 (35%)
8-15 anos	433 (64%)

5.1.2 Classificação das Cefaleias

Destes 674 pacientes, 618 apresentaram cefaleia primária, 37 cefaleias secundárias e 38 com equivalentes de migrânea (tabela 3). Dezenove pacientes tiveram mais de um tipo de cefaleia. Entre os pacientes com cefaleia secundária, oito apresentaram

migrânea e um apresentou cefaleia inespecífica. Dos 38 pacientes com equivalentes de migrânea, 10 pacientes evoluíram com cefaleia (tabela 4).

Tabela 3- Classificação das cefaleias

<i>Classificação das cefaleias</i>	<i>N = 674</i>
Primária	618
Secundária	37
Equivalentes de migrânea	38

Tabela 4- Pacientes classificados em mais de um tipo de cefaleia

<i>Cefaleias primárias / Cefaleias secundárias</i>	<i>N=9</i>
Migrânea com aura e cervicogênica	1
Migrânea com aura / Vício de refração	3
Migrânea sem aura/ Sinusite aguda	2
Inespecífica/ Sinusite aguda	1
Migrânea sem aura/ Trauma cefálico	1
Migrânea sem aura/ Recidiva neoplasia intracraniana	1
<i>Equivalentes / Cefaleias Primárias</i>	<i>N=10</i>
Vertigem paroxística benigna/ Migrânea sem aura	1
Migrânea abdominal/ Migrânea sem aura	1
Migrânea abdominal/ Migrânea com aura	2
Migrânea confusional/ Migrânea sem aura	1
Migrânea confusional/ Migrânea com aura	2
Aura sem migrânea/ Migrânea sem aura	3
<i>Total</i>	<i>19</i>

As cefaleias primárias foram observadas em 618 pacientes e estas foram classificadas de acordo com os critérios da IHS: migrânea ou provável migrânea em 430 pacientes, cefaleia tipo tensional em 18 pacientes e cefaleia primária em facada em um paciente. Em 176 pacientes o tipo de cefaleia não pode ser definido (tabela 5). Dos pacientes com cefaleia tensional, sete pacientes apresentaram também migrânea.

Tabela 5- Classificação das cefaleias primárias

<i>Tipos de cefaleias primárias</i>	<i>N= 618</i>
Migrânea ou provavel migrânea	430 (69%)
Cefaleia inespecífica	176 (28%)
Migrânea / cefaleia tensional	7 (1,1%)
Cefaleia do tipo tensional	18 (2,9%)
Cefaleia Primária em facada	1 (0,1%)

A idade média e a presença de história familiar de cefaleia variaram dependendo do tipo de cefaleia apresentada pelo paciente. Nas cefaleias primárias a idade média foi de 9,7 anos, de 8,3 anos nas cefaleias secundárias e de 6,1 anos nos equivalentes de migrânea. A história familiar de cefaleia recorrente estava presente em 46% das cefaleias primárias, sendo mais prevalente na migrânea, em 7% das cefaleias secundárias e em 65% dos equivalentes de migrânea. A progenitora era habitualmente o familiar acometido (tabela 6).

Tabela 6- Dados epidemiológicos nos diferentes tipos de cefaleia

<i>Tipos de cefaleia</i>	<i>N de pacientes</i>	<i>Idade Média (anos)</i>	<i>História familiar</i>	<i>N de progenitora</i>
Cefaleia Primária	618	9,7	285 (46%)	177
Inespecífica	176	7,8	60 (34%)	46
Migrânea	430	9,3	222 (51%)	128
Tensional	18	12	3 (16%)	3
Facada	1	-	0	0
Cefaleias secundárias	37	8,3	7 (18%)	2
Equivalentes de migrânea	38	6,1	25 (65%)	15

Dos pacientes que apresentaram migrânea, predominou a migrânea do tipo sem aura, acometendo 365pacientes (84%). Entre os 73 pacientes (16%) que apresentavam migrânea do tipo com aura, a mais prevalente foi a aura visual, presente em 49 pacientes, seguida da migrânea do tipo basilar em 17 pacientes (tabela 7).

Tabela 7- Classificação de migrânea

<i>Tipos de Migrânea</i>	<i>N=430</i>
Sem aura	365
Com aura	73
Visual	47
Sensitiva	6
Motora	1
Visual/sensitiva	2
Tipo basilar	15
Tipo basilar e sem aura	1
Tipo basilar e com aura sensitiva	1

As cefaleias secundárias foram classificadas segundo a sua etiologia (tabela 8).

Tabela 8- Classificação das cefaleias secundárias

<i>Cefaleias secundárias</i>	<i>N</i>
Sinusites agudas	9
Hipertensão arterial sistêmica	5
Hipertensão intracraniana idiopática	5
Vício de refração	5
Atribuída a infecção	3
Trauma cefálico	4
Mal formação Chiari tipo 1	1
Trombose de seio venoso	1
Hematoma subdural	1
Cervicogênica	1
Cefaleia atribuída à neoplasia intracraniana	1
Atribuída a uma substância	1
<i>Total</i>	<i>37</i>

5.1.3 Exame Neurológico

Do total de 674 pacientes estudados, 28 pacientes portadores de equivalente de migrânea sem associação com outro tipo de cefaleia foram excluídos da análise. Entre os 646 pacientes restantes, o exame neurológico foi normal em 617 pacientes. Exame neurológico anormal estava presente em 29 pacientes e o achado mais comum nestes pacientes foram os sinais piramidais, seguido por alteração no exame do fundo de olho com a presença de papiledema. Destes 29 pacientes, 16 deles apresentaram alterações associadas à patologia neurológica prévia. Analisando as alterações presentes nos exames neurológicos observamos que a síndrome cutânea e o estrabismo estavam associados a patologias prévias e os pacientes apresentavam cefaleias primárias. Entre os pacientes que apresentavam papiledema houve uma relação inversa, isto é, esta anormalidade teve maior associação com cefaleias secundárias. As anormalidades encontradas no exame neurológico estão listadas na tabela 9.

Tabela 9- Anormalidades do exame neurológico

<i>Anormalidades do exame neurológico</i>	<i>N de pacientes</i>	<i>N de pacientes com patologia prévia</i>
Síndrome piramidal	7	4
Síndrome piramidal / sensitiva	1	0
Síndrome piramidal / síndrome cutânea	1	1
Papiledema	5	0
Estrabismo	4	4
Síndrome cutânea	3	3
Papiledema e estrabismo	1	0
Paraparesia flácida	1	1
Síndrome sensitiva	1	0
Macrocefalia	1	1
Alteração do equilíbrio estático	1	0
Sinal meníngeo	1	1
Movimento involuntário (tique)	1	0
Borramento inespecífico da papila óptica	1	0
<i>Total</i>	<i>29</i>	<i>15</i>

Ao analisarmos os diferentes tipos de cefaleia correlacionando-os com a presença ou não de alteração no exame neurológico, a tabela 10 mostra que a presença de exame neurológico alterado estava significativamente associada à cefaleia secundária. A ODDs ratio (razão de chances) nos fornece a razão de um tipo de cefaleia em relação ao outro, quanto à presença ou não de exame neurológico alterado. Sob essa tabela, ODDs foi igual a 11,462, ou seja, a chance de termos um exame neurológico alterado foi aproximadamente onze vezes maior para aqueles que apresentaram cefaleia secundária comparado com os que não apresentaram esse tipo de cefaleia.

Entre os pacientes com migrânea houve uma relação inversa, isto é, migrânea tem menos chance de ter exame neurológico alterado. Sob essa mesma tabela, a ODDs foi igual a 2,240, isto é, a chance de termos um exame neurológico alterado é aproximadamente duas vezes maior para aqueles que não tiveram migrânea, quando comparado com os que tiveram migrânea. Os pacientes com cefaleia inespecífica e tensional apresentaram a mesma chance de ter exame neurológico alterado ou normal.

Tabela 10- Relação entre a classificação das cefaleias e o exame neurológico

	<i>Exame Neurológico (n=646)</i>			<i>p</i>
	<i>Anormal (n=29)</i>	<i>Normal (n=617)</i>	<i>Total</i>	
Migrânea	14 (48,2%)	416 (67,4%)	430	0,038*
Tensional	0 (0,0%)	18 (2,9%)	18	1,0 [†]
Inespecífica	5 (17,2%)	171 (27,7%)	176	0,219*
Secundária	10 (34,4%)	27 (4,3%)	37	0,000*

* - teste Chi-quadrado. [†] – teste exato de Fisher. Nível de significância <0,05.

5.1.4 Neuroimagem

Ao analisarmos os diferentes tipos de cefaleia correlacionando-os com a neuroimagem, a tabela 11 mostra que as cefaleias primárias, ou seja, cefaleia tensional, inespecífica ou migrânea tiveram a mesma chance de ter imagem alterada ou normal. No entanto, cefaleia secundária estava associada significativamente com neuroimagem alterada. Sob essa tabela, ODDs foi igual a 3,315, ou seja, a chance de termos uma imagem alterada foi aproximadamente três vezes maior para aqueles que apresentaram cefaleia secundária comparado com os pacientes que não apresentaram esse tipo de cefaleia.

Tabela 11- Comparação entre os tipos de cefaleia e a neuroimagem

	<i>Neuroimagem (n=646)</i>			<i>p</i>
	<i>Anormal (n=74)</i>	<i>Normal (n=588)</i>	<i>Total</i>	
Migrânea	42 (56,7%)	388 (65,9%)	430	0,149*
Tensional	1(1,3%)	17 (2,8%)	18	0,709 [†]
Inespecífica	21 (28,3%)	155 (26,3%)	176	0,629*
Secundária	10 (13,5%)	27 (4,5%)	37	0,001*

* - teste Chi-quadrado. [†] – teste exato de Fisher. Nível de significância <0,05.

Ao compararmos as migrêneas com e sem aura e o tipo de neuroimagem encontrada, a tabela 12 mostra que não houve associação significativa entre migrânea com aura e sem aura e a presença de alteração na neuroimagem.

Tabela 12- Comparação entre migrânea com e sem aura e a neuroimagem

<i>Migrânea</i>	<i>Neuroimagem (n=646)</i>			<i>p</i>
	<i>Alterado</i>	<i>Normal</i>	<i>Total</i>	
Com Aura	7 (9,5%)	66 (90,5%)	73	0,955*
Sem Aura	35(9,5%)	330 (90,5%)	365	0,768*

* - teste Chi-quadrado. Nível de significância <0,05.

5.2 RESULTADO DO SUBPROJETO 1

(Artigo Neuroimagem)

Neuroimaging in Children With Headache:

Should We Recommend It More Often?

Karine C. S. Teixeira, Marilisa M. Guerreiro, Maria Augusta Montenegro

Child Neurology Unit/ Department of Neurology/ University of Campinas (Unicamp)

Corresponding author:

Maria Augusta Montenegro, MD, PhD

Department of Neurology, FCM, Unicamp

Rua Tessália Vieira de Camargo, 126

13083-887, Campinas, SP, Brazil

Phone 55 19 3521-7372

Email: guga.32@hotmail.com

Abstract

Introduction - The presence of abnormal neuroimaging in patients with headache is a cause of concern. The aim of this study was to evaluate the frequency and type of abnormality found in neuroimaging of children with headache and normal neurological examination. **Method** – This was a retrospective study conducted at an outpatient pediatric neurology clinic from September 2004 to July 2012. Data from medical history and neurological examination of children with headache were analyzed and compared with neuroimaging findings. **Results** - We evaluated 646 patients with headache, 60 of these had neuroimaging abnormalities, with normal neurological examination. Ages ranged from 2 to 15 years (mean 9.1 years) and 26 were males. The findings were divided into three groups: 9 patients had findings related to an underlying disease; 43 had radiological benign findings; and, eight had radiological findings that influenced medical care. Of this latter group, five patients had potentially surgical lesions. **Conclusion** - In children with headache, neuroimaging study should be considered.

Key words: childhood, headache, neuroimaging.

Introduction

It is widely accepted that neuroimaging studies are not systematically indicated in children with recurrent headache and a normal neurological examination. Conversely, those with recent onset of severe headache, change in the headache pattern, recurrent headache associated with features that suggest neurological dysfunction should undergo neuroimaging evaluation. However, no class 1 study is available and this is a level B recommendation that is, it is probably useful/predictive for the given condition in the specified population.¹

Children with symptoms of increased intracranial pressure or abnormal neurological examination – such as, sudden onset of ataxia, motor deficit, cranial nerve palsy – are more frequently seen at the emergency department. However, the evaluation of

a child with headache in an outpatient clinic often reveals no abnormalities in the neurological examination. Moreover, although many children can describe in detail the characteristics of their symptoms, sometimes the lack of reliable clinical information can be challenging, even for experienced clinicians.

The objective of this study was to evaluate the neuroimaging findings of children and adolescents with headache and normal neurologic examination, seen at a pediatric neurology outpatient clinic, and its impact on their management.

Methods

This was a retrospective study conducted at an outpatient pediatric neurology clinic from September 2004 to July 2012. Inclusion criteria were age younger than 15 years and 11 months-old, headache as the primary neurologic complain, normal neurological and physical examination (including fundoscopy and arterial pressure) and no previous neuroimaging evaluation due to other neurological disorder. Exclusion criteria were age older than 15 years and 11 months-old, abnormal neurological or physical examination, secondary headache diagnosed in the first medical consultation and previous neuroimaging evaluation due to other neurological disorder.

Patient's charts were reviewed in order to assess age, gender, type of headache according to the International Headache Society (IHS)², neurological examination, blood pressure levels and ophthalmologic evaluation. Patients with headache were subdivided into primary headache or secondary headache, according to the classification criteria of the IHS based on their history, clinical examination and neurological examination performed in the first medical consultation with our staff, regardless of the finding of the neuroimaging performed later. These dates were analyzed and compared with neuroimaging findings and their impact on patient management.

The type of headache met the IHS criteria ². We grouped migraine and probable migraine as a unique group of patients. Chronic headache was defined as a symptom that lasted at least for four weeks.

Neuroimaging was considered normal when the only abnormality found was sinusopathy. The findings of neuroimaging were subdivided in 3 groups: findings related to an underlying disease, which were related to neurological diseases prior to the complain of headache, therefore having no causal relationship with it; radiological benign findings, not related to headache and did not alter clinical care; and, radiological findings that influenced clinical care, when the image changed the clinical management or had surgical implication.

Statistical analysis was performed using the Fisher exact test, with a level of significance of 0.05.

Results

We reviewed 646 patients in whom headache was the primary neurologic complain. Among these patients, 617 had normal neurological examination, 29 patients had abnormal neurologic exam. Eighteen patients with normal neurologic exam patients were excluded because fullfith another exclusion criteria (secondary headache). Our final number of patients was 599. Ages ranged from 2 to 15 years-old (mean = 8.7 years), 263 were boys and 336 were girls. The type of headache could be classified as migraine or probable migraine in 416 patients (67%), tension type headache in 18(2.9%) and could not be established in 171 patients (26.4%). one patient had headache em pontada. Seven patients had both tension type headache and migraine (table 1).

Among 599 patients with normal neurological exam, computerized tomography was available in 552 patients and magnetic resonance imaging in 78, and both modalities in 31 patients. Table 2 shows ratio between primary headache with normal neurological examination and neuroimaging. By analyzing the different types of headache correlating them with the presence or absence of abnormalities in neuroimaging, it shows that only

unspecific headache is associated with abnormal neuroimaging. The others primary headaches show no significant association with either abnormal or normal neuroimaging. Neuroimaging was abnormal in 60 (10%) patients. This finding was subdivided into three groups (table 3): nine patients had abnormalities related to an underlying disease; 43 had radiological benign findings (figure 1) and eight patients had radiological findings that influenced clinical care (figure 2). Of this latter group, four patients had potentially surgical lesions: subdural hematoma, low-grade tumor in the superior temporal lobe, colloid cyst of the third ventricle and choroid plexus papilloma.

The table 4 shows clinical characteristics, type of headache, neurological examination and neuroimaging of the eight patients with radiological findings that influenced clinical care.

Discussion

The possibility of a brain lesion as an etiology should be carefully considered when one is dealing with a child with headache. Although some key symptoms or red flags would warrant a complete neuroimaging evaluation, the characterization of some symptoms that suggest neurologic dysfunction, as recent onset of severe headache and change in the headache pattern, that also warrant neuroimaging evaluation, may be challenging in the pediatric population.¹ Most studies regarding the utility of brain imaging in patients with headache is based on adult case series. There is not enough information at the present to define the role of CT and MRI in the evaluation of patients with headache that do not meet migraine criteria.³⁻⁷

Sempere *et al.* performed a prospective consecutive observational study which included 1876 patients with chronic headache (at least four weeks of duration) and normal neurological examination. This study determined the prevalence of 0.9% for significant intracranial abnormalities in people (above 14 years old) with chronic headache and normal neurological examination.⁸ In our study, that included only pediatric patients, eight (1.3%)

presented radiological findings that influenced medical care and four of those (0.6%) presented with potentially surgical lesion.

Several guidelines advise the use of neuroimaging for the evaluation of headache. A systematic review completed by Frishberg including data from 13 prospective and four retrospective studies divided the chance of detecting an intracranial abnormality in two headache groups: migraine headache and headache in which the pattern was not defined. They concluded that adults with recurrent headache defined as migraine, with no recent change in headache pattern, no history of seizures and no focal neurologic signs or symptoms the routine use of neuroimaging is not warranted. But patients with atypical headache pattern or other criteria above mentioned, neuroimaging may be indicated.⁵ This is in agreement with other systematic review where neuroimaging is not warranted for patients with clear history of migraine and normal neurological examination, but may be applied for patients who do not fulfill the strict definition of migraine.³⁻⁶

In pediatric population, a reliable medical history is always challenging. Our patient number 6 forgot to tell us that she had a mild head trauma at school, and although she met criteria for migraine, neuroimaging showed a subdural hematoma. Their history is always mediated by their parents, they participate in the process of history taking and headache symptoms can often be overemphasized or underestimated. Some parents come to the office absolutely sure that their child has either a brain tumor or is faking it to get more attention; therefore, their version of the symptoms might be biased. Moreover, small children often refuse to answer the questions, or just say “I don’t know”. Maytal and Bienkowski indicated neuroimaging in cases when clinical history is not reliable.⁹ Honig and Charney proposed that children less than 3 years with headache should undergo a CT scan.¹⁰

Even though brain tumors are the most common solid neoplasm in children and the second most common category of pediatric tumors after leukemia, the systematic neuroimaging evaluation of children with headache remains controversial. One of the reasons why it is not a standard practice might be the fact that headache is one of the most common conditions seen at a pediatric neurology clinic. Therefore, the cost/ effectiveness

of a systematic screening would not warrant its practice. However, early diagnosis is one of the most powerful weapons in modern medicine.

Howard *et al.* demonstrated that perform a neuroimaging test in people with chronic headache regardless of their anxiety and/or depression level reduces health service use (psychiatric and neurologist visits). And among people with a score greater than 11 on High Anxiety and Depression Scale reduces system cost.¹¹

Besides the challenge previous exposed in gathering information in pediatric patients, when analyzing the data comparing patients with normal neurological examination and primary headache in the presence or absence of abnormalities on neuroimaging, we observed that all primary headaches, except for unspecific headache, not showed significant association with the type of neuroimaging. Although, unspecific headache showed association with altered neuroimaging, its level of significance was near 0.05 and is likely to need a larger sample to confirm this finding.

Why should we wait for an abnormal neurological examination to better evaluate a child with headache? We conclude that history of headache in pediatric patients is not truthworth and normal neurological examination is not a reliable predictor of normal neuroimaging in primary headache, therefore in children with headache, neuroimaging test should be considered. Prospective studies are needed to better clarify this issue.

References

1-Lewis DW, Ashwal S, Dahl G, *et al.* Practice parameter: Evaluation of children and adolescents with recurrent headaches: Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the Practice Committee of the Child Neurology Society. *Neurology*. 2002;59:490-498.

2-Headache classification subcommittee of the international headache society. International Classification of Headache Disorder. *Cephalgia*. 2004; 24(Suppl 1):1-150.

3-Detsky ME, McDonald DR, Baerlocher MO, Tomlinson GA, McCrory DC, Booth CM. Does this patient with headache have a migraine or need neuroimaging? JAMA. 2006;296:1274-83.

4-Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Diagnosis and management of headache in adults: a national clinical guideline. Edinburgh, ON: SIGN. 2008 [cited: 2010 May 5]. 81 p. No. 107. Available from: www.sign.ac.uk

5-Frisher BM. The utility of neuroimaging in the evaluation of headache in patients with normal neurologic examinations. *Neurology*. 1994; 44(7):1191-7.

6-Frisher BM, Rosenberg JH, Matchar DB, McCrory DC, Pietrzak MP, Rozen TD *et al*. Evidence-based guidelines in the primary care setting: neuroimaging in patients with nonacute headache. *American Academy of Neurology*. 2000

7- Pryse-Phillips, Dodick, Edmeads, Gawel M, Nelson, Purdy *et al*. Guidelines for the diagnosis and management of migraine in clinical practice. *Can Med Assoc J*. 1997; 156(9):1273-1287

8-Sempere AP, Porta-Etessam J, Medrano V, Barcia-Morales I, Concepcion L, Ramos A *et al*. Neuroimaging in the evaluation of patients with non-acute headache. *Cephalalgia*. 2004; 25(1):30-35

9-Maytal J, Bienkowski RS, Patel M, Eviatar L. The value of brain imaging in children with headaches. *Pediatrics*. 1995;96:413-6.

9- Honig PJ, Charney EB. Children with brain tumor headaches. *Am J Dis Child*. 1982;136:121-124.

11-Howard L, Wessely S, Leese M, Page P, McCrone P, Husain K *et al*. Are investigations anxiolytic or anxiogenic? A randomised controlled trial of neuroimaging to provide reassurance in chronic daily headache. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2005; 76(11):1558-1564

Table 1: Types of primary headaches with normal neurologic examination

<i>Type of Headache</i>	<i>Patients</i>
Migraine and Probable Migraine	416
Tension type	18
Tension Type/ Migraine	7
Unespecif	171
Stabbing headache	1

Table 2: Ratio between primary headache with normal neurological examination and neuroimaging

<i>Normal Neurological Exam</i>	<i>Neuroimage</i>			p
	Abnormal (n=60)	Normal (n=539)	Total	
Migraine	35 (58,3%)	381 (69,9%)	416	0,066*
Tension type	1(1,6%)	17 (3,1%)	18	1 [†]
Unespecific	24 (40,0%)	147 (26,9%)	171	0,043*

* - Chi-quadrado test. [†] - Fisher exact test. Significance level p <0,05.

Table 3 – Classification of neuroimaging abnormalities in patients with normal neurological examination.

<i>Findings related to an underlying disease</i>	<i>n=9</i>
Periventricular leukomalacia	3
TCE sequela	1
Vascular sequela	2
Trigonocefalia	1
Polymicrogyria	1
Dandy-Walker	1
<i>Radiological benign findings</i>	<i>n=43</i>
Arachnoid cyst	14
Developmental venous anomaly	12
Calcifications	6
Pineal cyst	3
Sella turcica vazia total / partial	2
Mega cisterna magna	2
Thinning of the corpus callosum	2
Xanthogranuloma of choroid plexus	1
Cavum velum interpósito	1
<i>Radiological findings that influence medical care</i>	<i>n=8</i>
Mild hydrocephalus	3
Meningioma	1
Subdural hematoma	1
Choroid plexus papilloma	1
Low-grade tumor	1
Third ventricle colloid cyst	1

Table 4: Clinical characteristics and neuroimaging of the eight patients with radiological findings that influenced clinical care.

<i>Patient</i>	<i>Age</i>	<i>Gender</i>	<i>Type of headache</i>	<i>Clinical Characteristics</i>	<i>Neurologic exam</i>	<i>Neuroimaging</i>
1	12	F	Unspecific	Hemicraniana, pulsatile without photo or phono	NI	Meningioma
2	12	F	M with/aura	Bilateral headache. with nausea, photo and worsening premenstrual, c / visual aura preceding the pain	NI	Subdural hematoma
3	9	M	Unspecific	Sporadic headache without nausea/ photo or phono	NL	Mild Hydrocephalus
4	10	F	M without/aura	Sporadic headache with nausea/vomiting	NI	Mild Hydrocephalus
5	14	F	M without/aura	Bitemporal headache with phono, worsening premenstrual and computer	NI	Low-grade tumor
6	7	F	M without/aura	Sporadic headache with photo and phono	NI	Mild Hydrocephalus
7	12	F	M without/aura	Frontal or vertex headache with phono and vomiting	NI	Colloid cyst of the third ventricle
8	9	M	M without/aura	Headache with phono e vertigo	NI	Choroid plexus papilloma

Legend: M-migraine; photo- photophobia; phono-phonophobia

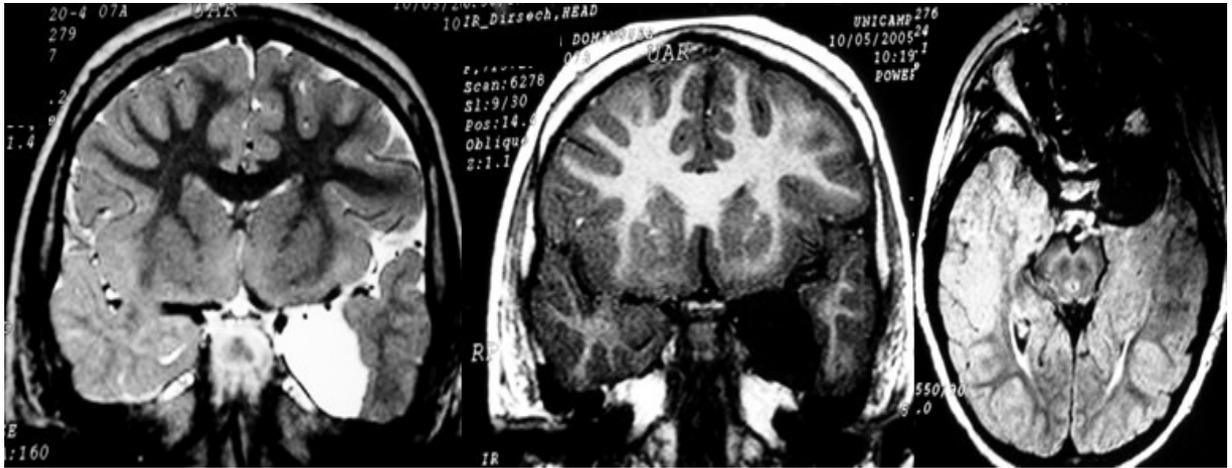


Figure 1: MR of patient with benign radiological findings: Arachnoid cyst on left temporal lobe

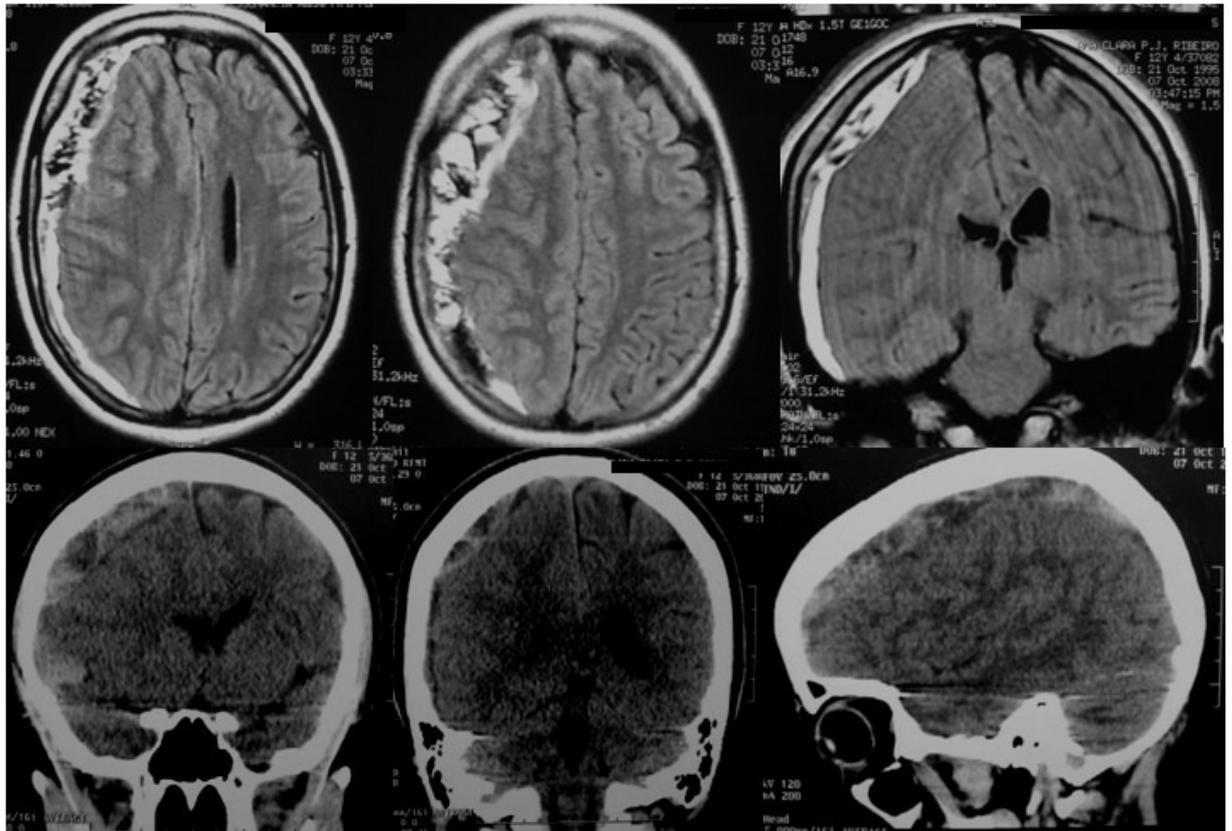


Figure 2: CT and MR of patient number 2 that shows subdural hematoma

5.3 RESULTADO DO SUBPROJETO 2

(Artigo Sinusopatia)

Sinus Disease in Children with Headache

Karine S. Teixeira, MD; Marilisa M. Guerreiro, MD, PhD;

Maria Augusta Montenegro, MD, PhD

Discipline of Child Neurology/ Department of Neurology /

State University of Campinas (Unicamp)

Key words: sinus headache, migraine, childhood, neuroimaging.

Short title: Sinus disease in children with headache.

Corresponding author: Maria Augusta Montenegro, MD, PhD. Department of Neurology, FCM, Unicamp. Rua Tessália Vieira de Camargo, 126. CEP: 13083-887. Campinas, SP, Brazil. Phone: 55 19 35217372. email: guga.32@hotmail.com

Abstract

Background: Sinus headache is the most frequent misdiagnosis given to children with headache. The objective of this study was to evaluate the frequency of radiographically confirmed sinus disease in children with headache.

Methods: This was a prospective study conducted at a pediatric neurology clinic from September 2008 to March 2009. Data from children with headache were evaluated and compared with a disease control group composed of children without a history of headache. Patients with a diagnosis of acute infectious sinus disease were excluded from the analysis. The type of headache was classified according to the International Headache Society. Statistical analysis was performed using the Fisher exact test, with a level of significance of 0.05.

Results: Sixty-two patients with headache were evaluated: 24 boys, 38 girls, age ranging from three to 18 years (mean = 9.7 years). Thirty-six patients had migraine headache, nine had tension type and, in 20 patients, the type of headache could not be established. The disease control group had 41 patients: 25 boys, 16 girls, age ranging from three to 17 years (mean = 7.3 years). Radiographically confirmed sinus disease was present in 12 patients in the headache group, and in 11 patients in the disease control group ($p=0.469$).

Conclusions: We conclude that radiographically confirmed sinus disease is a common finding in children with or without headache. Sinus disease disclosed by neuroimaging evaluation should not preclude the diagnosis of migraine or other types of primary headache.

Introduction

Sinus headache is a common diagnosis attributed to headache associated with facial pain or pressure. Headache associated with acute sinusitis can occur, but patients commonly have other clinical manifestations of sinusitis such as purulent discharge and fever as part of the diagnostic criteria.^{1,2} Chronic sinusitis is not validated as a cause of headache unless it relapses into an acute phase.³

Patients with sinus headache often satisfy the International Headache Society (IHS) criteria for migraine headache and are frequently misdiagnosed.^{4,5} In addition, headache specialist consider sinus headache to be relatively rare, even when there is demonstrable non-infection sinus inflammation.¹

The high rate of underdiagnosed migraine can impair patients' wellbeing and functional ability, with reduction in work or school productivity.⁶

The objective of this study was to evaluate the frequency of radiographically confirmed sinus disease in children with headache.

Method

This was a prospective consecutive study conducted at a pediatric neurology clinic from September 2008 to March 2009. The patients were divided in two groups: children with headache (group 1) and children without history of headache, with another neurologic disease (control group).

Inclusion criteria for the group 1 were history of headache as the main neurological complaint, and age between three and 18 years old. The exclusion criterion was a diagnosis of acute bacterial sinusitis at the moment of neuroimaging evaluation. We evaluated clinical characteristics: age, gender and type of headache.

Inclusion criteria for the control group were children between three and 18 years of age, without a history of headache, without the current use of medication effective for migraine prophylaxis, and with neuroimaging evaluation performed due to another neurological disorder. The exclusion criterion was a diagnosis of acute bacterial sinusitis at the moment of neuroimaging evaluation.

The type of headache was classified according to the IHS.⁴ Patients were classified as having migraine if they fulfilled the following criteria: at least five episodes characterized by headache lasting four to 72 hours (untreated or ineffective treatment) with at least two of the following characteristics: unilateral location, pulsating character, moderate or severe intensity and exacerbated by or causing the individual to avoid routine physical activities. Migraine criteria also required that the patient experience at least one of the following during the headache: nausea and/or vomiting, photophobia and phonophobia not attributed to another disorder.⁴

The headache was considered tensional if the episodes of headache lasted 30 minutes to seven days, the pain was typically bilateral, pressing or tightening (non-pulsating) in quality, of mild to moderate intensity and was not aggravated by routine physical activity. There was no nausea but photophobia or phonophobia could be present.⁴

The headache was classified as undetermined when it did not fulfill any criteria of the IHS.

Both groups underwent neuroimaging and findings for radiologically confirmed sinusopathy were noted. Data from children with headache were evaluated and compared with those of the control group.

Statistical analysis was performed using the Fisher exact test, with a level of significance of 0.05.

This study was approved by the ethics committee of our institution (N.929/2011).

Results

Sixty-two patients with headache were evaluated: 24 boys and 38 girls with ages ranging from three to 18 years (mean = 9.7 years). Thirty-six patients had migraine headache, nine had tension type, and in 20 patients the type of headache could not be established. Among them three patients had both migraine and tensional type of headache.

The disease control group had 41 patients: 25 boys and 16 girls with ages ranging from three to 17 years (mean = 7.3 years). Neuroimaging was performed because of epilepsy in 12, developmental delay in 10, a single seizure in five, a non-epileptic paroxysmal event in three, speech delay in three, neurofibromatosis in two, behavior disturb in two and diplopia, head trauma, attention deficit disorder and acute viral cerebellitis in one patient each.

The table shows that radiographically confirmed sinus disease was present in 12 patients in the group 1 (Figure 1), and in 11 patients (Figure 2) in the disease control group ($p=0.469$).

There was no difference between the groups.

Discussion

Our data showed that radiographically confirmed sinus disease may occur in children with or without headache.

Sinus headache is the most frequent misdiagnosis given to patients with migraine.^{4,6} The American Migraine Study II suggests that 42% of patients with migraine defined by the IHS criteria had received a misdiagnosis of sinus headache from a physician.⁷

Sinus headache is a type of secondary headache associated with a wide range of underlying etiologies such as infection, anatomical abnormalities, trauma, immunological

disease or sleep disorders.⁸ Although sinus headache is often self-diagnosed by patients themselves, medical specialists consider it an uncommon cause of recurrent headaches.²

The IHS considers that deviation of the nasal septum, hypertrophy of turbinates, atrophy of sinus membranes, and mucosal contact are not sufficiently validated as causes of headache. Moreover, the IHS recognizes acute sinus headache but states that it occurs in conjunction with acute sinusitis and includes fever and purulent nasal discharge as part of the diagnostic criteria.³ Other criteria are: pathological sinus findings in tests (radiography, computed tomography, or magnetic resonance imaging); simultaneous onset of headache and sinusitis; and headache localized to specific facial and cranial areas near the sinuses.³

The diagnosis of rhinosinusitis should be based on history and physical examination, including anterior rhinoscopy and oropharyngeal neck examination.⁹ However, a misdiagnosis based only on physical examination is very common in medical practice. False positives secondary to chronic abnormalities reinforce the misdiagnosis, as observed in this study.²

It is important to note that migraine attacks can frequently be associated with unilateral nasal and/or ocular symptoms such as watery eyes, nasal congestion, and runny nose.¹⁰ This is often a confounding factor to patients and physicians who are not familiar with a more detailed description of migraine. The IHS committee identified a group of patients who fit the criteria of migraine without aura, but who also had clinical features of facial pain or nasal congestion and headache triggered by weather changes, and did not have other features of acute rhinosinusitis, such as purulent discharge. Therefore, the IHS considers that cases of migraine without aura can be accompanied by autonomic symptoms in the nose or triggered by nasal changes.² The tendency to believe that nasal and ocular symptoms are uncharacteristic of migraine may be attributed in part to IHS criteria, where they are not included as criteria for assigning a migraine diagnosis.

The Sinus, Allergy and Migraine Study, a prospective neurologic study of 100 consecutive patients with sinus headache (self- or physician-diagnosed) found that 63% were diagnosed as having migraine, 23% with probable migraine and only 3% had

headache secondary to rhinosinusitis according to the IHS criteria. Of the patients diagnosed with migraine, 75% reported cranial autonomic symptoms during headache.¹¹ In another prospective study, 80% of 2991 patients with a history of self-described or physician-diagnosed “sinus” headache fulfilled IHS criteria of migraine when the diagnosis was reviewed.⁴

The sinus symptoms in migraine have been hypothesized to arise from the activation of a trigeminal-autonomic reflex, which is mediated by trigeminal afferents and parasympathetic efferents that innervate the lacrimal and the nasal mucosa. Migraine attacks are often accompanied by symptoms that reflect activation of cranial parasympathetic pathways, thus providing the anatomical basis for autonomic symptoms such as lacrimation, nasal congestion, or rhinorrhea.^{9,12}

The mistaken sinus headache diagnosis may lead to unnecessary tests and treatment. Migraine specific treatment is most likely to relieve pain and restore functional ability.¹³

We conclude that radiographically confirmed sinus disease is a common finding in children with or without headache. Sinus disease disclosed by neuroimaging evaluation should not preclude the diagnosis of migraine or other types of primary headache.

References

1. Cady RK, Schreiber CP. Sinus headache or migraine? Considerations in making a differential diagnosis. *Neurology*. 2002; 58(Suppl 6):S10-14.
2. Cady RK, Dodick DW, Levine HL, Schreiber CP, Eross EJ, Setzen M, *et al*. Sinus headache: a neurology, otolaryngology, allergy, and primary care consensus on diagnosis and treatment. *Mayo Clinic Proc*. 2005; 80:908-916.
3. The International Classification of Headache Disorders: 2nd edition. *Cephalalgia*. 2004; 24 Suppl 1:9-160.

4. Schreiber CP, Hutchinson S, Webster CJ, Ames M, Richardson MS, Powers C. Prevalence of migraine in patients with a history of self-reported or physician-diagnosed “sinus” headache. *Arch Intern Med.* 2004; 164:1769-1772.
5. Mehle ME. Allergy and migraine: is there a connection? *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg.* 2008; 16:265-269.
6. Lipton RB, Diamond S, Reed M, *et al.* Migraine diagnosis and treatment: results from the American Migraine Study II. *Headache.* 2001; 41:638-645.
7. Diamond ML. The role of concomitant headache types and non-headache comorbidities in the underdiagnosis of migraine. *Neurology.* 2002; 58(Suppl. 6):S3-9.
8. Cady RK, Schreiber CP. Sinus problems as a cause of headache refractoriness and migraine chronification. *Curr Pain Headache Rep.* 2009; 13:319-325.
9. Brenner M, Oakley C, Lewis D. The evaluation of children and adolescents with headache. *Curr Pain Headache. Rep* 2008; 12:316-319.
10. Barbanti P, Fabbrini G, Pesare M *et al.* Unilateral cranial autonomic symptoms in migraine. *Cephalalgia.* 2002; 256-259.
11. Eross EJ, Dodick DW, Eross MD. The Sinus, Allergy and Migraine Study (SAMS). *Headache.* 2004; 44:462.
12. Mortimer MJ, Kay J, Gawkrödger DJ, *et al.* The prevalence of headache and migraine in atopic children: an epidemiological study in general practice. *Headache.* 1993; 33: 427-431.
13. Levine HL, Setzen M, Cady RK, Dodick DW, Schreiber CP, Eross EJ, *et al.* An otolaryngology, neurology, allergy, and primary care consensus on diagnosis and treatment of sinus headache. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2006; 134:516-523.

Table 1. Number of patients with radiographically confirmed sinus disease.

<i>Groups</i>	<i>Number of patients</i>	<i>Radiographically confirmed sinus disease</i>
Headache	62	12
Control	41	11

p = 0.46

Legends

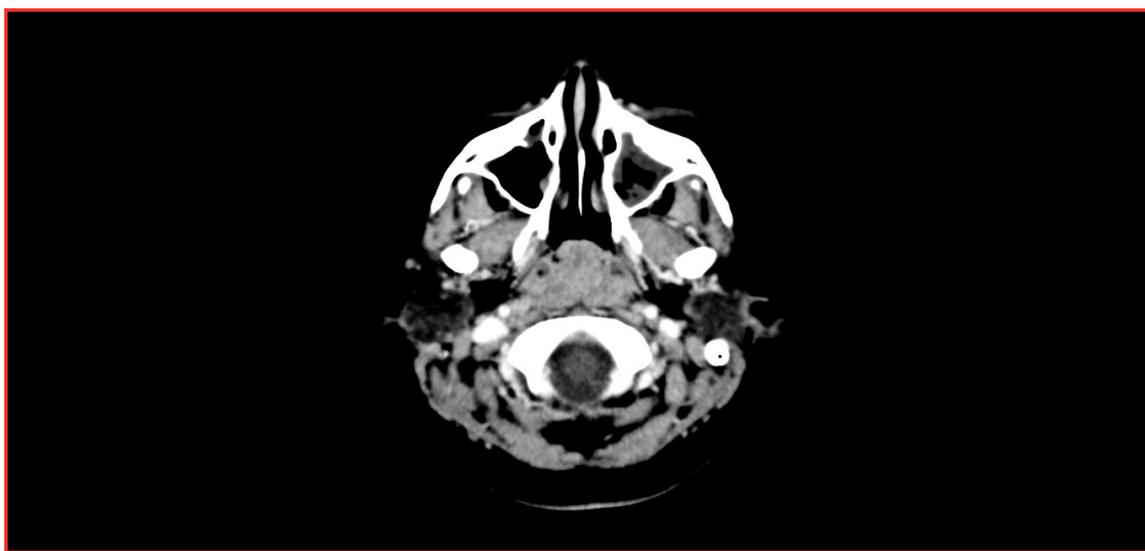


Figure 1. The figure shows sinusopathy of the left maxillary sinus of one patient in the headache group.



Figure 2. The figure shows sinusopathy of both maxillary sinuses, mostly in the left sinus, of one patient in the control group.

5.4 RESULTADO DO SUBPROJETO 3

(Artigo Equivalentes de Migrânea)

Migraine Equivalents in Childhood

Karine S. Teixeira, MD; Maria Augusta Montenegro, MD, PhD;

Marilisa M. Guerreiro, MD, PhD

Discipline of Child Neurology/ Department of Neurology /

State University of Campinas (Unicamp)

Corresponding author:

Marilisa M. Guerreiro, MD, PhD

Department of Neurology, FCM, Unicamp

Rua Tessália Vieira de Camargo, 126

CEP: 13083-887 Campinas, SP, Brazil

Phone: 55 19 35217372

Email: mmg@fcm.unicamp.br

Abstract

Introduction – Migraine equivalents are a group of periodic and paroxysmal neurologic diseases. Because headache is not a prominent symptom, the diagnosis might be challenging. The objective of the study was to evaluate the frequency and outcome of migraine equivalents.

Methods – This was a retrospective study. We included: benign paroxysmal torticollis of infancy, benign paroxysmal vertigo of infancy, abdominal migraine, cyclic vomiting, aura without migraine, confusional migraine. We evaluated frequency of the events, treatment and outcome.

Results – Out of 674 children with headache, 38 (5.6%) presented migraine equivalents. Twenty one were boys and mean-age was 6.1 years. Fifteen children had abdominal migraine, 12 benign paroxysmal vertigo, five confusional migraine, three aura without migraine, two paroxysmal torticollis, and one cyclic vomiting. Prophylactic treatment was introduced in 23 patients: four lost follow-up and 19 had significant improvement.

Conclusion – The correct diagnosis of migraine equivalents enable an effective treatment with excellent outcome.

Key-words: childhood, headache, migraine equivalent.

Introduction

Migraine equivalents are a group of periodic and paroxysmal neurologic diseases. Because headache is not a prominent symptom the diagnosis might be challenging. There have been many denominations over time: migraine equivalents, migraine precursors or periodic syndromes of childhood. ^{1,2}

The migraine equivalents have characteristics that are similar in all of them: periodic character, hereditary component, family history of migraine, evolution of the

clinical picture to classic types of migraine, and no prominent headache in symptomatology. The five syndromes well characterized that fit these features are: benign paroxysmal torticollis of infancy, benign paroxysmal vertigo of infancy, abdominal migraine, cyclic vomiting, aura without migraine, and confusional migraine.²⁻⁴

Three of these entities already have criteria defined by the International Headache Society (IHS)⁴ as childhood periodic syndromes usually precursors of migraine: cyclic vomiting, abdominal migraine and benign paroxysmal vertigo of childhood, which has facilitated the diagnosis of these entities among pediatricians. Although migraine equivalents are frequent in pediatric population they are often underdiagnosed. The correct diagnosis is sometimes difficult because the symptoms of migraine equivalents may also be found in other common childhood disorders. The objective of this study was to evaluate the frequency and outcome of children with migraine equivalents.

Methods

This was a retrospective study conducted at an outpatient pediatric neurology clinic from September 2004 to July 2012. Data were collected from clinical charts and follow up visits. We evaluated clinical characteristics (age, gender, family history), treatment and outcome of the events.

Inclusion criteria were age younger than 15 years-old and clinical symptoms of migraine equivalent. Exclusion criteria were age older than 15 years-old and unreliable clinical history.

In the absence of biomarker for any of these migraine equivalents, diagnosis was based on the presence of the typical clinical features specific to the migraine equivalents subtype and the absence of any positive laboratory testing suggesting another etiology.

Migraine equivalents were classified as: benign paroxysmal torticollis of infancy, benign paroxysmal vertigo of childhood, abdominal migraine, cyclic vomiting, aura without migraine, and confusional migraine.

Benign paroxysmal torticollis of infancy is characterized by sudden head tilts to one side, and sometimes it can be associated with other symptoms like vomiting, sweating, pallor, irritability, headache and unstable gait. The torticollis lasts between 4 hours and up to 4 days in duration. It usually occurs in the first year of life.⁴⁻⁶

Benign paroxysmal vertigo of childhood is one of migraine equivalent that is recognized by the IHS. It must meet the following criteria: an event characterized by vertigo, nystagmus, and vomiting that may last minutes to hours with spontaneous resolution. It usually occurs at ages 2 to 4 years-old.⁷ Neurological examination, audiometric and vestibular function are normal between attacks as well as the EEG.⁴

Abdominal migraine represents 4 to 15% of pediatric gastroenterology patients followed for idiopathic recurrent abdominal pain.⁸⁻¹⁰ This entity is more common in those with family history of migraine headaches, appears between the ages of 3 and 10 years old and rarely persists into adulthood.¹¹ It is one of migraine equivalents that is recognized by the IHS and must meet the following criteria: attacks of abdominal pain lasting 1-72 hours with midline location, periumbilical or poorly localized, dull or “just sore” quality and moderate or severe intensity. During abdominal pain, at least two of the following symptoms are present: anorexia, nausea, vomiting, and pallor. History and physical examination do not show signs of gastrointestinal or renal diseases or such diseases have been ruled out by appropriate investigation.⁴

Cyclic vomiting usually occurs at ages 4 to 10 years-old. It is also one of migraine equivalents that is recognized by the IHS and must meet the following criteria: recurrent episodic attacks, usually stereotypical in the individual patient, of vomiting and intense nausea lasting from 1 hour to 5 days. Vomiting during attacks occurs at least 4 times/hour for at least 1 hour. Attacks are associated with pallor and lethargy. There is complete resolution of symptoms between attacks. It is not attributed to another disorder.^{4,12}

Aura without migraine is characterized by typical migrainous auras, predominantly visual in type, without associated headache. It usually occurs at ages 5 to 12 years-old.¹³

Confusional migraine is characterized by confusion and agitation and may have pronounced memory disturbance. Headache is not an important symptom and usually this is not recognized during the acute attack. The symptomatology can last up to 8 hours in duration. It usually occurs at late childhood to adolescence.³

Prophylactic treatment was introduced when event frequency was more than three times per month or symptoms were disabling. Treatment was considered effective if events frequency improved more than 80%.

This research project was approved by the ethical committee of our institution (N. 929/2011).

Results

From a group of 674 children with headache, 38 (5.6%) presented migraine equivalents. Twenty one were boys and age ranged from 1 to 10 years-old (mean 6.1 years) and family history of migraine was present in 25 patients (65%). All had normal neurological examination. Fifteen children had abdominal migraine, 12 had benign paroxysmal vertigo of childhood, five had confusional migraine, three had aura without migraine (figure 1), two had benign paroxysmal torticollis of infancy, and one had cyclic vomiting.

The distribution of sex, age, and family history among the migraine equivalent groups are summarized in table 1. The two most common migraine equivalents were the subtypes of benign paroxysmal vertigo and abdominal migraine. The onset of benign paroxysmal vertigo of childhood usually occurred during infancy, while the onset of abdominal migraine usually occurred during mid-childhood.

Prophylactic treatment was introduced in 23 patients. Thirteen patients received ciproheptadine (2mg/day) and 10 received flunarizine (5mg/day). Four patients were lost to follow up. All 19 patients who completed the treatment had excellent outcome, with more than 80% of improvement in the frequency of events (table 2).

During follow up, 10 (26%) patients with migraine equivalents evolved with migraine headache: three had aura without migraine, one had benign paroxysmal vertigo of childhood, three had abdominal migraine and three had confusional migraine. Four of those 10 patients evolved with migraine with visual aura: two patients with abdominal migraine and two patients with confusional migraine.

Discussion

This study included five entities that have similar characteristics and although they lack a prominent component of headache, they are usually precursors of migraine.^{1,2} These five specific entities have been well defined throughout time and help to make a valuable diagnosis in pediatric population.

The prevalence of migraine equivalents in the literature varies between 1.8 to 4%, reaching up to 9.8% if we consider only the population of migranous patients.^{2,3,10} In our study, migraine equivalent syndromes represented 5.6% of all patients with headache. Although the characteristics of migraine equivalents are well established, these entities are underdiagnosed because patients complains are poorly recognized as being migranous in origin.

Among our patients with migraine equivalents there were no significant preponderance of gender. It is well documented that migraine in childhood occurs equally in boys and girls, and in teenagers and adults it is more common in women.^{8,14}

The two most common subtypes of migraine equivalents in our study were abdominal migraine and benign paroxysmal vertigo. Both are included in the IHS

classification scheme, which probably enabled more frequent diagnosis. The high frequency of abdominal migraine might also be explained by the fact that the study was conducted at a tertiary hospital, which has an important gastroenterology clinic.

Migraine equivalents are benign and often have an excellent prognosis; however some of our patients needed to be evaluated at the emergency room. Patients with confusional migraine might be confused and agitated for several minutes to hours. In addition, parents usually become frightened by symptoms of benign paroxysmal vertigo of childhood and usually seek immediate medical evaluation.

Our data is in keeping with other studies that showed an ascending age of onset of each type of migraine equivalent. Younger patients tend to present paroxysmal torticollis, followed by benign paroxysmal vertigo, cyclic vomiting, and abdominal migraine. Aura without migraine and confusional migraine usually have an onset at older ages.^{7,11,13}

Family history of migraine in first or second degree relatives was frequently present in our patients. In addition, as patients got older, they frequently present headache with migraine characteristics. This is in keeping with the theory that migraine equivalents are precursors of migraine later in childhood, adolescence or adult life.²

The good response to prophylactic treatment (usually needing low doses of medication and without major adverse events) is associated with excellent prognosis and benign course of these syndromes.

Although the prognosis of migraine equivalents is excellent, it is frequently a stressful situation to the patients and parents. Proper training to recognize the migraine equivalents is essential to the diagnosis and treatment of these syndromes. In addition, reassuring the benign course of these conditions and avoiding unnecessary testing is an important part of the treatment.

References

1. Barlow CF. Migraine in the infant and toddler. *J Child Neurol.* 1994;9:92-94.
2. Shevell M. A guide to migraine equivalentes. *Contemp Pediatr.* 1998;15: 71-79.
3. Al-Twajri WA, Shevell MI. Pediatric migraine equivalentes: Occurrence and clinical features in practice. *Pediatr Neurol.* 2002;26:365-368.
4. The International Classification of Headache Disorders: 2nd edition. Cephalalgia. 2004;24 Suppl 1:9-160.
5. Casella LB, Casella EB, Baldacci ER, Ramos JLA. Torcicolo paroxístico benigno da infância: diagnóstico e evolução clínica de seis pacientes. *Arq Neuropsiquiatr.* 2006;64:845-848.
6. Cohen HA, Nussinovitch M, Straussberg R, *et al.* Benign paroxysmal torticollis in infancy. *Pediatr Neurol.* 1993;9:488-490.
7. Drigo P, Carli G, Laverda AN. Bening paroxysmal vertigo of childhood. *Brain Dev.* 2001;23:38-41.
8. Abu-Arafeh I, Russell G. Prevalence of headache and migraine in school children. *BMJ.* 1994;309:756-769.
9. Russel G, Abu-Arafeh I, symon DN. Abdominal migraine: Evidence for existence and treatment options. *Paediatr Drugs.* 2002;4:1.
10. Carson L, Lewis D, Tsou M, *et al.* Abdominal migraine: An under-diagnosed cause of recurrent abdominal pain in children. *Headache.* 2011;51:707-712.
11. Mortimer MJ, Kay J, Jaron A. Clinical epidemiology of childhood abdominal migraine in an urban general practice. *Dev med Child Neurol.* 1993;35:243-248.

12. Symon DNK, Russell G. The relationship between cyclic vomiting syndrome and abdominal migraine. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1995;21:S42-S43.
13. Shevell MI. Acephalgic migraines of childhood. *Pediatr Neurol.* 1996; 14:211-215.
14. Hernandez-Latorre MA, Roig M. Natural history of migraine in childhood. *Cephalalgia.* 2000;20:573-579.

Table 1 – Characteristics of patients in each group of migraine equivalent.

<i>Type of Migraine Equivalent</i>	<i>n</i>	<i>Age (mean)</i>	<i>Gender (F/M)</i>	<i>Family History</i>	<i>Lost to Follow-up</i>	<i>Profilaxis</i>	<i>Good Outcome</i>
Paroxysmal Torticollis	2	1	0 / 2	-	0	-	2
Benign Paroxysmal Vertigo	12	3.6	6 / 6	9	3	6	9
Abdominal Migraine / Ciclic Vomit	16	6.8	9 / 7	11	3	13	13
Aura Without Migraine	3	8.3	1 / 2	2	1	2	2
Confusional Migraine	5	10.2	1 / 4	3	3	2	2
Total	38	6.1	17 / 21	25	10	23	28

Table 2 – Treatment of migraine equivalents.

<i>Migraine Equivalents</i>	<i>Profilaxis</i>	
Paroxysmal Torticollis	-	-
Benign Paroxysmal Vertigo	Flunarizine	4
	Ciproheptadine	2
Abdominal Migraine / Cyclic Vomit	Flunarizine	3
	Ciproheptadine	8
	Imipramine	1
	Vaproic acid	1
Aura Without Migraine	Flunarizine	2
Confusional Migraine	Ciproheptadine	2
Total		23

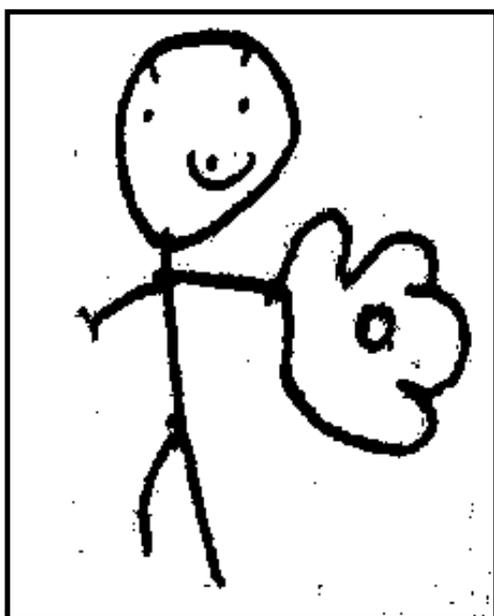


Figure 1: Drawing of a child with aura without migraine showing visual distortion in which he perceived his hand as disproportionately large (*macropsia*).

5.5- RESULTADO DO SUBPROJETO 4

(Tratamento profilático da migrânea)

5.5.1 Qual porcentagem dos pacientes com migrânea necessita profilaxia e qual a sua eficácia?

Dos 430 pacientes com migrânea, foi possível detectar em 93 pacientes fatores desencadeadores da cefaleia mencionados na anamnese. A dieta foi o fator de maior relevância, estando presente em 71 pacientes, seja como erro alimentar, jejum prolongado ou alimento específico desencadeador. Ainda foram fatores desencadeantes: computador, stress ou ansiedade, cheiro forte, calor, má higiene do sono e menstruação também estavam presentes em nossa casuística. Por vezes, um mesmo paciente tinha mais de um fator desencadeante e mais de um alimento desencadeador (tabelas 13 e 14).

Tabela 13- Tipos de fatores desencadeantes da cefaleia

<i>Fatores Desencadeantes</i>	<i>N</i>
Dieta	71
Computador	7
Stress/ ansiedade	6
Má higiene do sono	4
Calor	2
Menstruação	2
Cheiro forte	2

Tabela 14 - Fatores dietéticos desencadeantes de cefaleia

<i>Dieta</i>	<i>N</i>
Jejum	13
Erro Alimentar	31
Alimento desencadeador	33
Chocolate	12
Fritura	6
Enlatados	2
Refrigerante	3
Alimentos Gordurosos (pizza, costela, feijoada)	3
Café	2
Corante	1
Salsicha	1

Todos os 93 pacientes com migrânea e fatores desencadeantes foram orientados a tentar evitá-los antes de se instituir uma terapia medicamentosa. Destes, 20 pacientes perderam seguimento. Dos 73 pacientes restantes, 34 (46%) tiveram melhora do padrão da cefaleia apenas com recomendações gerais, sete (9,5%) mantiveram o mesmo padrão de cefaleia esporádica e 32 pacientes (43%) necessitaram de profilaxia medicamentosa. Deste último grupo de pacientes, 30 pacientes obtiveram resposta terapêutica (tabela15).

Tabela 15- Resposta da terapia não medicamentosa em pacientes com migrânea e fatores desencadeantes

<i>Resposta</i>	<i>N de pacientes=73</i>
Melhora da dor	34 (46%)
Mantida	39 (53%)
Esporádica	7
Frequente	32

Além dos 32 pacientes com migrânea e fatores desencadeantes, 219 pacientes com migrânea sem fatores desencadeantes detectados necessitaram de profilaxia medicamentosa, totalizando 251 pacientes em uso de medicação profilática (58,3%). Destes, 107 pacientes perderam seguimento após o início da profilaxia e 144 mantiveram o tratamento profilático. A tabela 16 mostra os resultados da terapêutica nos pacientes que completaram o tratamento.

Tabela 16- Tratamento profilático em pacientes com migrânea

<i>Resposta terapêutica profilática (n)</i>	<i>N=144</i>
Melhora das crises	127 (88%)
Não respondeu ao tratamento	17 (11%)
TOTAL	144

A tabela abaixo apresenta as drogas utilizadas na profilaxia medicamentosa da migrânea, a de primeira escolha e posteriormente a última droga utilizada, com a qual o paciente apresentou boa resposta terapêutica, o prazo de reavaliação foi em média 2 meses.

Tabela 17- Resposta ao tratamento profilático farmacológico da migrânea

<i>Droga</i>	<i>N de pacientes</i>	<i>Resposta positiva (n=127)</i>		<i>%</i>
		<i>Primeira escolha</i>	<i>Última escolha</i>	
Flunarizina	88	72	4	59.8%
Ciproheptadina	32	23	3	20.4%
Fluoxetina	16	8	4	9.4%
Amitriptilina	4	1	3	3.1%
Propranolol	5	2	1	2.3%
Topiramato	2	1	1	1.5%
Sertralina	1	1	-	0.7%
Imipramina	1	1	-	0.7%
Pizotifeno	2	1	1	1.5%

Dos 144 pacientes que mantiveram profilaxia medicamentosa, 22 pacientes (15%) apresentaram efeitos colaterais. O ganho de peso em 13 pacientes (9%) e a sonolência em 5 pacientes (3,4%) foram os efeitos colaterais mais importantes (tabela 18).

Tabela 18- Efeito colateral em uso de tratamento profilático medicamentoso

<i>Droga/Efeito Colateral</i>	<i>N de pacientes (posologia da medicação no dia)</i>
Flunarizina	
Ganho de peso	4 (5mg), 2 (10mg)
Sonolência	3 (5/10/20mg)
Hipotensão postural	1 (20mg)
Ciproheptadina	
Ganho de peso	7
Sonolência	2
Agitação	1
Fluoxetina	
Perda de peso	1 (20mg)
Amitriptilina	
Cólica renal	1 (25mg)

Os 17 pacientes que não obtiveram resposta terapêutica ao tratamento profilático medicamentoso e as drogas utilizadas estão listadas na tabela 19 na ordem em que foram introduzidos os fármacos.

Tabela 19- Drogas utilizadas pelos pacientes sem resposta ao tratamento profilático

<i>Drogas</i>	<i>N de pacientes=17</i>
Ciproheptadina	3
Ciproheptadina/Fluoxetina	1
Ciproheptadina/flunarizina/fluoxetina	1
Flunarizina	6
Flunarizina/Propranolol/Fluoxetina	1
Flunarizina/Fluoxetina	1
Flunarizina/Ciproheptadina	1
Depakene/ Flunarizina	2
Propranolol	1

Comparando a resposta terapêutica entre as duas drogas mais utilizadas, não houve diferença significativa entre o uso da flunarizina e ciproheptadina como tratamento profilático medicamentoso da migrânea (tabela 20).

Tabela 20- Comparação entre flunarizina e ciproheptadina no tratamento profilático da migrânea.

	<i>Resposta terapêutica</i>			<i>p</i>
	<i>Não</i>	<i>Sim</i>	<i>Total</i>	
Ciproheptadina	6 (18,7%)	26 (81,3%)	32	0,481*
Flunarizina	12 (13,6%)	76 (86,4%)	88	

* - teste Chi-quadrado.

6. DISCUSSÃO

6.1 Caracterização da Amostra

6.1.1 Dados Demográficos

A presença desta ampla casuística, composta por pacientes com queixa de cefaleia, espelha a alta prevalência desta patologia na infância^{3,34,38}. Cefaleia é a dor mais habitualmente referida na infância, precedida somente pelas dores abdominais e musculoesqueléticas³⁹⁻⁴¹.

A idade dos nossos pacientes variou de 1 a 15 anos e a cefaleia era mais prevalente na faixa etária entre 8 a 15 anos (65%) do que entre 1 a 7 anos (35%), indo de acordo com a literatura, que mostra um aumento de prevalência da cefaleia com a proximidade da adolescência. Sillanpaa³⁸ avaliou pacientes em dois momentos distintos, com sete anos e posteriormente com 14 anos de idade, e observou que 37% das crianças apresentavam queixa de cefaleia em um primeiro momento, sendo que no momento da reavaliação aos 14 anos esta prevalência foi de 69%, semelhante aos dados encontrados em nossa casuística. Bille², por sua vez, observou uma prevalência de cefaleia semelhante aos sete anos (40%), mas alcançando 75% aos 15 anos.

Alguns dados de caracterização da dor ficaram prejudicados por ser um trabalho retrospectivo e pela faixa etária estudada; assim não conseguimos estabelecer com precisão a época de início da cefaleia, a sua localização e a qualidade da dor.

6.1.2 Classificação das Cefaleias e Exame Neurológico

As cefaleias primárias foram os tipos preponderantes na nossa casuística, estando em congruência com a literatura, mas a prevalência das cefaleias secundárias (5,4%) foi maior do que a descrita na literatura, que varia de 1,5 a 2%. Isto provavelmente

se deve ao fato do estudo ter sido feito com pacientes encaminhados a especialista e em hospital terciário, sendo alguns destes pacientes provenientes do pronto atendimento^{13,19}.

Em concordância com a literatura tivemos pacientes que apresentaram mais de um tipo de cefaleia durante acompanhamento clínico. A associação de cefaleias primárias com secundárias ressalta a importância de tentar avaliar o fenótipo de cada cefaleia, para que cada tipo distinto receba o tratamento adequado⁴.

A prevalência dos tipos de cefaleias primárias é heterogênea, variando com o grupo de pacientes em estudo. Como nosso estudo não foi um estudo populacional, as cefaleias do tipo tensional ficaram restritas a um pequeno número de pacientes avaliados, predominando as migrêneas sem aura^{19,34}. Entre os pacientes com migrânea com aura, a visual foi a mais comumente encontrada. A revisão da classificação da ICHD-II em 2004³⁴, propondo critérios específicos para as cefaleias na infância e tentando amenizar as dificuldades inerentes a esta faixa etária, resultou em critérios diagnósticos para migrânea com alta especificidade, mas ainda baixa sensibilidade. Assim, podemos observar em nossa casuística um grande número de pacientes com cefaleia inespecífica.

A idade média dos pacientes nos diferentes tipos de cefaleia foi menor nos pacientes com equivalentes de migrânea, ditos precursores da migrânea, seguida pelos pacientes com cefaleia inespecífica. A dificuldade de caracterização da cefaleia nas idades mais tenras e conseqüentemente o desafio que se torna classificá-las explica o grande número de pacientes com cefaleia inespecífica.

A presença de história familiar positiva em 46% dos pacientes com cefaleia primária, sendo o progenitor materno preponderante, foi achado semelhante ao de Ozge *et al.*⁴² Este padrão familiar, geralmente do lado materno, foi igualmente descrito no estudo de Messinger *et al.*⁴³, demonstrando o caráter genético desta entidade. Messinger também observou uma prevalência mais evidente de história familiar nas crianças com migrânea, assim como apresentou a nossa casuística. No entanto, nossos dados são menos significativos do que o de D'Amico *et al.*⁴⁴, que encontraram pelo menos um familiar de primeiro grau acometido em 85% dos casos.

Entre as cefaleias secundárias prevaleceram os pacientes com cefaleia atribuída à sinusite, apresentando sinais e sintomas de evento agudo e neuroimagem com alteração radiológica em seios da face, mas isto não excluiu o diagnóstico de associação com cefaleias primárias presentes em três pacientes. Especial atenção deve ser dada aos pacientes com cefaleia secundária atribuída à hipertensão arterial sistêmica. A aferição da pressão arterial, apesar de fazer parte do exame físico de rotina, por vezes é negligenciada quando os pacientes são atendidos por especialistas, em especial na população pediátrica.

Da mesma forma, a hipertensão intracraniana idiopática como etiologia de cefaleia secundária nos alerta para a realização do exame neurológico minucioso, inclusive com fundoscopia¹⁹. Quando feita a comparação entre os tipos de cefaleia o exame neurológico, a cefaleia secundária estava significativamente associada a exame neurológico alterado, sendo a chance de termos um exame neurológico alterado, aproximadamente onze vezes maior para aqueles que tinham cefaleia secundária, quando comparados com os que não tinham esse tipo de cefaleia e o exame de fundo de olho influenciou este resultado pela presença de papiledema em inúmeros pacientes com cefaleia secundária.

O exame neurológico foi alterado em 29 pacientes, porém algumas das alterações encontradas se devem a patologias de base. É importante salientar que assim como o diagnóstico de um tipo de cefaleia primária não exclui a existência de outra, o diagnóstico de patologia neurológica prévia e a presença de alteração sequelar no exame também não exclui o diagnóstico de cefaleia primária⁴. Em nossa casuística a síndrome motora caracterizada por quadros piramidais teve por vezes como etiologia a encefalopatia hipóxica isquêmica da prematuridade e estes pacientes cursavam com cefaleias primárias.

A migrânea teve associação significativa com exame neurológico normal assim como descrito na literatura^{11,12}. No entanto, cefaleia tensional não apresentou esta mesma associação, isto se deve, provavelmente ao pequeno número de pacientes portadores desse tipo de cefaleia em nossa amostra.

6.2 Subprojeto 1- Neuroimagem

A avaliação das crianças com cefaleia se baseia na história clínica da dor seguida do exame neurológico e com base nestes dados é sugerida a realização da neuroimagem. A diferenciação entre cefaleia primária ou secundária, anseio dos médicos e dos familiares, tem atualmente seu principal alicerce nos critérios clínicos definidos pela IHS. No entanto, há uma dificuldade inerente à faixa etária pediátrica na caracterização da cefaleia, principalmente pelos limites naturais da verbalização dos sintomas ou pela falta de confiabilidade na sua descrição^{17,19,34}.

O paciente da nossa casuística com cefaleia secundária à malformação de Arnold-Chiari apresentava cefaleia occipital, que piorava com exercício físico (pular na cama elástica), apesar de exame neurológico normal, demonstrando que para o diagnóstico de cefaleia secundária é preciso a união de uma anamnese confiável e um exame neurológico completo. Se um dos pilares de sustentação não está bem consolidado estamos correndo o risco de cometer erros.

A maioria dos estudos sobre a utilidade de imagens do cérebro em pacientes com dor de cabeça é baseado em série de casos de adultos, não havendo informações suficientes no momento para definir o papel da TC e RM na avaliação de pacientes com cefaleia, principalmente os pacientes que não preenchem os critérios de migrânea. Falta um consenso a respeito do papel da neuroimagem no diagnóstico das cefaleias na população pediátrica^{17,19,45}.

A AAN considera que os estudos de neuroimagem não são sistematicamente indicados em crianças com cefaleia recorrente e um exame neurológico normal, mas devem ser considerados na presença de algumas características clínicas da cefaleia, como início recente ou mudança no seu padrão da dor¹⁹.

No entanto, esta caracterização é difícil na população pediátrica e uma história médica confiável é sempre um desafio. A história clínica da cefaleia dos nossos pacientes

foi mediada por seus pais que participaram no processo de anamnese e os sintomas de cefaleia muitas vezes foram subestimados ou superestimados por estes.

Além da falta de confiabilidade nos dados da história clínica, existe a dificuldade de caracterização da dor pelos pacientes pediátricos. Houve crianças pequenas que se recusaram a responder às perguntas, ou simplesmente disseram "eu não sei"³⁻⁶. A paciente número 6 do grupo dos achados que influenciam a conduta médica não relatou que havia sofrido traumatismo craniano na escola, e embora ela preenchesse os critérios para migrânea, a neuroimagem mostrou hematoma subdural.

As revisões sistemáticas da literatura sobre cefaleia recorrente em adultos consideram que a neuroimagem não se justifica em pacientes com história de migrânea e exame neurológico normal, mas pode ser aplicada em pacientes que não cumprem a definição estrita de migrânea. Honig e Charney⁴⁶ propuseram que crianças com menos de três anos com dor de cabeça devem ser submetidas à tomografia. Maytal e Bienkowski⁴⁷ consideram indicada a neuroimagem nos casos em que a história clínica não é confiável.

Em nosso estudo, que incluiu apenas os pacientes pediátricos com cefaleia e exame neurológico normal, oito (1,3%) apresentaram alterações radiológicas que influenciaram a conduta médica e quatro delas (0,6%) apresentaram lesão potencialmente cirúrgica, indo de encontro com os achados de Sempere¹⁶ que demonstrou prevalência de 0,9% de anomalias intracranianas significativas em pessoas (acima de 14 anos) com cefaleia crônica e exame neurológico normal.

Muitas vezes ficamos diante de um dilema ético: se o achado de neuroimagem não tiver relação com a cefaleia, isto poderá resultar em um transtorno de ansiedade para o paciente e sua família? O paciente número 5 do artigo de neuroimagem apresentou achado que se classifica no grupo de anormalidades que alteram conduta e pode ser um exemplo desse problema. Ele apresentava tumor de baixo grau no lobo temporal esquerdo, sem relação causal provável com sua cefaleia.

A pergunta se a neuroimagem seria ansiolítica ou ansiogênica para os pacientes já foi estudada por Howard *et al.*²², mas sem uma resposta conclusiva significativa. Esse estudo demonstrou que realizar um teste de neuroimagem em pessoas com cefaleia crônica, independente do nível de ansiedade e/ou depressão, reduz o nível de utilização de serviços de saúde (consultas psiquiátricas e neurológicas).

Diante das informações precárias fornecidas pelos pacientes pediátricos os nossos dados também corroboram com a necessidade de realização de neuroimagem. Não houve associação significativa entre cefaleia primária e presença de neuroimagem normal ou alterada. E quando estudado as cefaleias primárias apenas com exame neurológico normal e comparadas com a neuroimagem, a cefaleia inespecífica teve associação com neuroimagem alterada, mas o nível de significância foi próximo de 0,05 e necessitamos de uma amostra maior para confirmar este achado. Assim sendo, nossa recomendação é que o exame de neuroimagem seja indicado a pacientes na faixa etária pediátrica.

6.3 Subprojeto 2- O Papel da Sinusopatia na Cefaleia

Nessa etapa do estudo, observamos que vários pacientes da nossa casuística que trataram migrânea com boa resposta clínica, por muito tempo, haviam sido conduzidos previamente como cefaleia secundária à sinusite, mesmo sem sinais agudos do quadro, porém com relato de imagem radiológica compatível com sinusopatia.

O estudo prospectivo, comparando os pacientes com cefaleia e o grupo controle com doenças neurológicas, demonstrou que a sinusopatia radiológica isolada é um achado comum em crianças com ou sem dor de cabeça, como descrito na literatura⁴⁸⁻⁵⁰.

Concordamos, portanto, que cefaleia sinusal é o diagnóstico errôneo mais frequentemente dado a pacientes com migrânea⁵⁰. The American Migraine Study II sugere que 42% dos pacientes com migrânea definido pelo critério IHS tinham recebido um diagnóstico de cefaleia sinusal durante acompanhamento médico prévio⁵¹.

A IHS reconhece sinusite aguda como etiologia de cefaleia, mas para confirmar este diagnóstico é necessário um conjunto de sintomas agudos que inclui febre e secreção nasal purulenta como parte dos critérios diagnósticos⁴.

O diagnóstico de rinossinusite deve ser baseado na associação de história e exame físico, mas o diagnóstico baseado na imagem radiológica é muito comum na prática médica. Falsos positivos secundários a anormalidades crônicas, como observado neste estudo, reforçam esta possibilidade de erro^{48,49}.

É importante notar que as crises de migrânea com frequência podem estar associadas a sintomas nasais e/ou oculares, como lacrimejamento, congestão nasal e corrimento nasal^{52,53}. Isso é muitas vezes um fator de confusão para pacientes e médicos que não estão familiarizados com descrições mais detalhadas da migrânea. A IHS considera que os casos de migrânea sem aura podem ser acompanhados por sintomas autonômicos no nariz ou ser desencadeados por eles⁵⁴.

O diagnóstico de sinusite equivocado pode levar a exames e tratamentos desnecessários. Tratamento específico para migrânea, como visto no subprojeto 4, é mais provável trazer alívio da dor e devolver a estes pacientes a sua vida funcional.

6.4 Subprojeto 3- Equivalentes de Migrânea

Foram consideradas as seguintes entidades: torcicolo paroxístico benigno da infância; vertigem paroxística benigna da infância; migrânea abdominal; vômitos cíclicos; aura sem migrânea; e, migrânea confusional. Al-Twaijri *et al.*⁵⁵ definem como equivalentes de migrânea as entidades que apresentam semelhanças clínicas e são caracterizadas por eventos periódicos, paroxísticos, mas com ausência de um componente importante de cefaleia e por esse motivo são sub-diagnosticadas^{4,55-58}. Nossa classificação, somente neste momento, difere da classificação sugerida pela IHS, na qual a aura sem migrânea é classificada como um tipo de migrânea e não equivalente ou síndrome periódica da

infância. Optamos por esta classificação porque a aura sem migrânea não apresenta o componente de dor como principal característica^{4,59}.

A prevalência dos equivalentes de migrânea na literatura varia entre 1,8 a 4%, chegando a 9,8% se considerarmos apenas a população de pacientes migranosos⁵⁵⁻⁵⁷. Em nosso estudo, eles representaram 5,6% de todos os pacientes com cefaleia. Entre os nossos pacientes não houve preponderância significativa de gênero. É bem documentado que a migrânea na infância ocorre igualmente em meninos e meninas, iniciando a preferência pelo sexo feminino apenas na adolescência⁶⁰.

Os dois subtipos mais comuns de equivalentes de migrânea em nosso estudo foram migrânea abdominal e vertigem paroxística benigna. Ambos estão incluídos no esquema de classificação IHS, o que provavelmente torna o diagnóstico mais frequente. A alta frequência de migrânea abdominal também pode ser explicada por sermos centro de referência para pacientes com quadros gastroenterológicos.

Em concordância com a literatura as síndromes mostraram idade ascendente de início dos sintomas entre diferentes tipos de equivalentes de migrânea. Os pacientes mais jovens apresentaram torcicolo paroxístico, seguido por vertigem paroxística benigna, vômitos cíclicos e migrânea abdominal. Aura sem migrânea e migrânea confusional acometeram pacientes com faixa etária mais elevada^{61,62}.

A história familiar de migrânea em familiares de primeiro ou segundo grau foi frequentemente presente em nossos pacientes e isto está de acordo com a teoria de que os equivalentes são precursores de migrânea⁵⁹. Entre os nossos pacientes, nove evoluíram com quadro de migrânea e um com cefaleia recorrente inespecífica.

Apesar de alguns dos nossos pacientes terem procurado o serviço de emergência, seja por causa da confusão mental e agitação presentes na migrânea confusional ou pela ansiedade familiar decorrente dos sintomas da vertigem paroxística benigna da infância, a boa resposta ao tratamento profilático associado ao excelente prognóstico de todos os pacientes descritos demonstraram a benignidade destas síndromes.

6.5 Subprojeto 4- Profilaxia da Migrânea na Infância

Apesar da importância que as cefaleias primárias possuem na prática clínica, existem poucos estudos controlados sobre o tratamento profilático na faixa etária pediátrica.

O tratamento preventivo da migrânea depende do tratamento farmacológico e não farmacológico, pois nem todos os pacientes necessitam de intervenção farmacológica. Detectar fatores desencadeantes é essencial para uma resposta satisfatória na profilaxia da migrânea. A quantidade de agentes desencadeantes observada nos pacientes com migrânea (16%) foi pequena, talvez pela falta em alguns atendimentos do questionamento direto sobre a existência destes. Mesmo assim, observamos uma alta prevalência da dieta como fator desencadeante de cefaleia, apontando para a dificuldade atual de oferecer uma dieta balanceada à população pediátrica³⁴.

A resposta ao tratamento profilático medicamentoso no nosso estudo foi de 88%, bem maior do que a alcançada por efeito placebo estimada em 40-50%³⁴.

Após revisão sistemática da literatura, o consenso da AAN sugere que apenas a flunarizina é provavelmente efetiva como terapia profilática e por isso foi a nossa droga de primeira escolha no tratamento profilático das migrêneas. Ela teve 86% de resposta terapêutica positiva e esse achado se assemelha ao encontrado por outros autores que demonstraram uma redução da frequência da migrânea em 75 a 93% dos pacientes^{63,64}.

A resposta terapêutica também foi satisfatória nos pacientes em uso de ciproheptadina (81%), apesar de ainda não haver evidências suficientes da sua real eficácia. Nossa resposta estava de acordo com a encontrada por Lewis *et al.*³³ que observaram melhora da cefaleia em 83% das crianças em uso de ciproheptadina.

Comparando a resposta terapêutica da flunarizina com a ciproheptadina não encontramos diferença significativa entre as duas drogas no tratamento profilático medicamentoso da migrânea.

O ganho ponderal e a sonolência foram os efeitos colaterais mais prevalentes, tanto em uso da flunarizina como ciproheptadina, os mesmos encontrados na literatura.

A fluoxetina foi utilizada em apenas 16 pacientes com eficácia de 75%. Foi usada como droga de primeira escolha quando o paciente apresentava forte componente de ansiedade associado.

O propranolol também se enquadra no grupo de drogas ainda sem evidência suficiente sobre a eficácia terapêutica. No entanto, no presente estudo, o número de pacientes que fizeram uso desta medicação foi pequeno para análise e isto se deve ao fato de nossos pacientes quando indagados sobre sintomas de broncoespasmos terem em sua maioria um histórico de quadros pulmonares, que acarretava dúvidas sobre a segurança do uso de beta-bloqueador^{65,66}.

O pizotifeno, apesar de não ser considerada eficaz no tratamento da migrânea pelo consenso da AAN, foi utilizado em dois pacientes³³. Um paciente foi encaminhado ao serviço em uso da medicação com boa resposta sendo então mantida e outro paciente foi introduzido ambulatorialmente, após inúmeras tentativas de terapias profiláticas insatisfatórias e também apresentou melhora da cefaleia.

As demais drogas foram utilizadas em um número reduzido de pacientes não sendo possível realizar análise significativa do seu uso na profilaxia das migrâneas.

7. CONCLUSÕES

1. A história clínica de pacientes pediátricos não permite boa caracterização do tipo de cefaleia em muitas crianças;
2. Nesse estudo, migrânea sem aura foi o tipo de cefaleia mais prevalente entre os pacientes;
3. A maioria dos pacientes com cefaleia apresentou exame neurológico normal;
4. Cefaleia secundária mais frequentemente está associada a exame neurológico e neuroimagem alterados;
5. O tipo de cefaleia primária na faixa etária pediátrica não excluiu alteração de neuroimagem;
6. Exame neurológico normal em pacientes pediátricos com cefaleia primária do tipo migrânea e tensional não excluiu alteração de neuroimagem;
7. Este estudo sugere que a neuroimagem deve ser indicada na infância nos pacientes acompanhados em serviço especializado de neurologia infantil, pois há casos em que altera a conduta médica;
8. Sinusopatia diagnosticada pela neuroimagem em pacientes com cefaleia não exclui o diagnóstico de cefaleias primárias;
9. Os equivalentes de migrânea apresentam exame neurológico normal, curso benigno e boa resposta ao tratamento profilático;
10. Nossos dados sugerem que, flunarizina e ciproheptadina são igualmente eficazes na profilaxia medicamentosa da migrânea.

8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Schwedt TJ, Guo Y, Rothner AD. "Benign" imaging abnormalities in children and adolescents with headache. *Headache* 2006; 46(3):387-398.
2. Bille B. Migraine in school children. *Acta Paediatr Scand* 1962; 51:1-151. Suppl. 136.
3. Barea LM, Tannhauser M, Rotta NT. An epidemiological study of headache among children and adolescents of southern Brazil. *Cephalalgia* 1996; v.16, p.545-9.
4. Headache classification subcommittee of the international headache society. International Classification of Headache Disorder. *Cephalalgia* 2004; 24(Suppl 1):1-150.
5. Stewart WF, Linet MS, Celentano DD, Van Natta M, Siegler D. Age And sex specific indice rates of migraine with and without visual aura. *AM J Epidemiol* 1991; 34:1111-1120.
6. Brna P, Dooley J, Gordon K, Dewan T. The prognosis of childhood headache: A 20-year follow-up. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2005; 159:1157-60.
7. Dooley J, Bagnell A. The prognosis and treatment of recurrent headaches in children and adolescent- a ten year follow-up. *Can J Neurol Sci* 1995; 22:47-49.
8. Shevell M. A guide to migraine equivalentes. *Contemp Pediatr* 1998; 15:71-79.
9. Al-Twajjri WA, Shevell MI. Pediatric migraine equivalentes: Occurrence and clinical features in practice. *Pediatr Neurol* 2002; 26:365-368.
10. Carson L, Lewis D, Tsou M *et al.* Abdominal migraine: An under-diagnosed cause of recurrent abdominal pain in children. *Headache* 2011; 51:707-712.
11. Dooley JM, Gordon KE, Wood EP, Camfield CS, Camfield PR. The utility of the physical examination and investigations in the pediatric neurology consultation. *Pediatr Neurol* 2003; 28:96-9.

12. Dooley J. The evaluation and management of paediatric headaches. *Paediatr Child Health* 2009; 14(1):24-30.
13. Medina LS, Pinter JD, Zurakowski D, Davis RG, Kuban K, Barnes PD. Children with headache: clinical predictors of surgical space-occupying lesions and the role of neuroimaging. *Radiology* 1997; 202(3):819-824.
14. Sobri M, Lamont AC, Alias NA, Win MN. Red flags in patients presenting with headache: Clinical indications for neuroimaging. *Br J Radiol* 2003; 76:532-535.
15. Detsky ME, McDonald DR, Baerlocher MO, Tomlinson GA, McCrory DC, Booth CM. Does this patient with headache have a migraine or need neuroimaging? *JAMA* 2006; 296:1274-83.
16. Sempere AP, Porta-Etessam J, Medrano V, Barcia-Morales I, Concepcion L, Ramos A *et al.* Neuroimaging in the evaluation of patients with non-acute headache. *Cephalalgia* 2004; 25(1):30-35.
17. Lewis DW, Dorbad D. The utility of neuroimaging in the evaluation of children with migraine or chronic daily headache who have normal neurologic examinations. *Headache* 2000; 40:629–632.
18. Frishberg BM, Rosenberg JH, Matchar DB, McCrory DC, Pietrzak MP, Rozen TD *et al.* Evidence-based guidelines in the primary care setting: neuroimaging in patients with nonacute headache. *American Academy of Neurology* 2000.
19. Lewis DW, Ashwal S, Dahl G, *et al.* Practice Parameter: Evaluation of children and adolescents with recurrent headache. *Neurology* 2002; 59:490–498.
20. Silberstein SD. Practice parameter: evidence-based guidelines for migraine headache (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2000; 55:754–762.

21. Maytal J, Bienkowski RS, Patel M, Eviatar L. The value of brain imaging in children with headaches. *Pediatrics* 1995; 96:413-6.
22. Howard L, Wessely S, Leese M, Page P, McCrone P, Husain K *et al.* Are investigations anxiolytic or anxiogenic? A randomised controlled trial of neuroimaging to provide reassurance in chronic daily headache. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005; 76(11):1558-1564.
23. Bass NE, Ruggieri PM, Cohen BH, Rothner AD, Zepp R, Patel N. Clinical usefulness of magnetic resonance imaging in pediatric headache. *Ann Neurol* 1995; 38:527.
24. Alehan FK. Value of neuroimaging in the evaluation of neurologically normal children with recurrent headache. *J Child Neurol* 2002; 17(11):807-809.
25. Flinn J, Chapman ME, Wightman AJ, Maran AG. A prospective analysis of incidental paranasal sinus abnormalities on CT head scans. *Clin Otolaryngol Allied Sci* 1994; 19(4):287-289.
26. Havas TE, Motbey JA, Gullane PJ. Prevalence of incidental abnormalities on computed tomographic scans of the paranasal sinuses. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1988; 114(8):856-859.
27. Diamond ML. The role of concomitant headache types and non-headache comorbidities in the underdiagnosis of migraine. *Neurology* 2002; 58(Suppl. 6):S3-9.
28. Schreiber CP, Hutchinson S, Webster CJ, Ames M, Richardson MS, Powers C. Prevalence of migraine in patients with a history of self-reported or physician-diagnosed "sinus" headache. *Arch Intern Med* 2004; 164:1769-1772.
29. Eross EJ, Dodick DW, Eross MD. The Sinus, Allergy and Migraine Study (SAMS). *Headache* 2004; 44:462.

30. Brenner M, Oakley C, Lewis D. The evaluation of children and adolescents with headache. *Curr Pain Headache Rep* 2008; 12:316-319.
31. Levine HL, Setzen M, Cady RK, Dodick DW, Schreiber CP, Eross EJ, *et al.* An otolaryngology, neurology, allergy, and primary care consensus on diagnosis and treatment of sinus headache. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2006; 134:516-523.
32. Lewis DW, Middlebrook MT, Mehallick L, Rauch T, Deline C, Thomas EF. Pediatric headaches: What do the children want? *Headache* 1996; 36:224-30.
33. Lewis D, Ashwal S, Hershey A, Hirtz D, Yonker M, Silberstein S. Practice parameter: Pharmacological treatment of migraine headache in children and adolescents. *Neurology* 2004; 63:2215-24.
34. Arruda MA, Guidetti V. Cefaleias na Infância e adolescência. *Instituto Glia*. 2007.
35. Silberstein SD. Practice parameter: evidence-based guidelines for migraine headache (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2000; 55:754-762.
36. Pryse-Phillips, Dodick, Edmeads, Gawel M, Nelson, Purdy *et al.* Guidelines for the diagnosis and management of migraine in clinical practice. *Can Med Assoc J* 1997; 156(9):1273-1287
37. Comitê AD HOC da Sociedade Brasileira de Cefaleia. Recomendações para o tratamento da crise migranosa. *Arq Neuropsiquiatr* 2000; 58(2^a):371-389
38. Sillanpää M. Changes in the prevalence of migraine and other headaches during the first seven school years. *Headache* 1983; 23:15-19.
39. Groholt EK, Stigum H, Nordhagen R, Kohler L. Recurrent pain in children, socio-economic factors and accumulation in families. *Eur J Epidemiol* 2003; 8:965-75.

40. Petersen S, Bergstrom E, Brulin C. High prevalence of tiredness and pain in young schoolchildren. *Scand J Public Health* 2003; 31:367–74.
41. Moore AJ, Shevell M. Chronic Daily Headaches in Pediatric Neurology Practice. *J Child Neurol* 2004; 19(12):925-9.
42. Ozge A, Buğdayci R, Saşmaz T, Kaleağasi H, Kurt O, Karakelle A, Siva A. The linear trend of headache prevalence and some headache features in school children. *Agri* 2007; 19(2):20-32.
43. Messinger H, Spierings E, Vincent A, Lebbink J. Headache and family history. *Cephalalgia* 1991; 11:13-8.
44. D’Amico D, Leone M, Macciardi F, Valentini S, Bussone G. Genetic transmission of migraine without aura: a study of 68 families. *Ital J Neurol Sci* 1991; 12:581-584.
45. Frishberg BM. The utility of neuroimaging in the evaluation of headache in patients with normal neurologic examinations. *Neurology* 1994; 44(7):1191-7.
46. Honig PJ, Charney EB. Children with brain tumor headaches. *Am J Dis Child* 1982; 136:121-124.
47. Maytal J, Bienkowski RS, Patel M, Eviatar L. The value of brain imaging in children with headaches. *Pediatrics* 1995; 96:413-6.
48. Cady RK, Schreiber CP. Sinus headache or migraine? Considerations in making a differential diagnosis. *Neurology* 2002; 58(Suppl 6):S10-14.
49. Cady RK, Dodick DW, Levine HL, Schreiber CP, Eross EJ, Setzen M, *et al.* Sinus headache: a neurology, otolaryngology, allergy, and primary care consensus on diagnosis and treatment. *Mayo Clinic Proc* 2005; 80:908-916.

50. Schreiber CP, Hutchinson S, Webster CJ, Ames M, Richardson MS, Powers C. Prevalence of migraine in patients with a history of self-reported or physician-diagnosed “sinus” headache. *Arch Intern Med* 2004; 164:1769-1772.
51. Lipton RB, Diamond S, Reed M, *et al.* Migraine diagnosis and treatment: results from the American Migraine Study II. *Headache* 2001; 41:638-645.
52. Barbanti P, Fabbrini G, Pesare M *et al.* Unilateral cranial autonomic symptoms in migraine. *Cephalalgia* 2002; 256-259.
53. Mortimer MJ, Kay J, Gawkrödger DJ, *et al.* The prevalence of headache and migraine in atopic children: an epidemiological study in general practice. *Headache* 1993; 33:427-431.
54. Mehle ME. Allergy and migraine: is there a connection? *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2008; 16:265-269.
55. Al-Twajjri WA, Shevell MI. Pediatric migraine equivalents: Occurrence and clinical features in practice. *Pediatr Neurol* 2002; 26:365-368.
56. Shevell M. A guide to migraine equivalentes. *Contemp Pediatr* 1998; 15:71-79.
57. Carson L, Lewis D, Tsou M, *et al.* Abdominal migraine: An under-diagnosed cause of recurrent abdominal pain in children. *Headache* 2011; 51:707-712.
58. Symon DNK, Russell G. The relationship between cyclic vomiting syndrome and abdominal migraine. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1995; 21:S42-S43.
59. Shevell MI. Acephalgic migraines of childhood. *Pediatr Neurol* 1996; 14:211-215.
60. Abu-Arefeh I, Russel G. Prevalence of headache and migraine in school children. *Br Med J* 1994; 309:765-769.

61. Mortimer MJ, Kay J, Jaron A. Epidemiology of headache and childhood migraine in an urban generalpractice using Ad Hoc, Vahlquist and IHS criteria. *Dev Med Child Neurol* 1992; 34:1095-1101.
62. Drigo P, Carli G, Laverda AN. Bening paroxysmal vertigo of childhood. *Brain Dev* 2001; 23:38-41.
63. Guidetti V, Moscato D, Ottaviano S, *et al.* Flunarizine and migraine in childhood: an evaluation of endocrine function. *Cephalalgia* 1987; 7:263-266.
64. Machin V, Valtuena J, Aparicio M. Evaluation of flunarizine dimethothiazine and placebo in the preventive management of migraine in infancy. *Revista Espanola de Pediatria* 1987; 43:37-43.
65. Ludvigsson J. Propranolol used in prophylaxis of migraine in children. *Acta Neurol* 1974; 50:109-115.
66. Forsythe WI, Gillies D, Sills MA. Propranolol (Inderal) in the treatment of childhood migraine. *Dev Med Child Neurol* 1984; 26:737-741.

9. ANEXOS

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

TÍTULO DA PESQUISA: Cefaleia na Infancia: Avaliacao Clinica e de Neuroimagem

PESQUISADORA: Karine Couto Sarmiento Teixeira

ORIENTADORA: Prof. Dra. Marilisa Mantovani Guerreiro

Eu _____, portador do RG _____
responsavel pelo paciente _____ de ____ anos,
do RG _____, aceito participar da pesquisa referente a Cefaleia na
Infancia: Avaliacao Clinica e de Neuroimagem. Declaro estar ciente de que os dados de
identificação pessoal meus e do meu filho(a) nao serao em hipotese alguma revelados ou
utilizados em publicacoes enquanto que os outros dados serao analisados e poderao ser
publicados. Sei ainda que posso deixar de participar da pesquisa a qualquer tempo, sem
prejuizo do atendimento, cuidado e tratamento pela equipe de Neurologia do HC-
UNICAMP ao paciente do qual sou (grau de parentesco) _____. Para
quaisquer duvidas ou esclarecimentos acerca de assuntos relacionados com a pesquisa,
posso contar com os responsaveis pelo estudo tanto no ambulatorio de neurologia infantil
quanto pelos telefones 3521 7754. Em caso de reclamacoes, o telefone da secretaria do
Comite de Etica em pesquisa e (19)3521-8936.

Campinas, ____ de _____ de 2010

Assinatura do responsavel pelo paciente

Prof. Dra. Marilisa Mantovani Guerreiro

Karine Couto Sarmiento Teixeira