

# **Intervenção Cirúrgica para o Tratamento da Enxaqueca Refratária**

**Catarina Alves Pereira**

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em  
**Medicina**  
(Mestrado Integrado)

Orientador: Dr. Nuno Correia Louro Fradinho  
Coorientador: Prof. Doutor Francisco José Álvarez Pérez

**fevereiro de 2024**



## **Dedicatória**

Dedico esta dissertação ao Diogo, à Paula e ao Paulo, três grandes pilares sem os quais não teria conseguido chegar onde cheguei.



## **Agradecimentos**

Agradeço ao meu orientador, Doutor Nuno Correia Louro Fradinho, por ter aceitado o meu desafio e ter embarcado nesta viagem, ao meu coorientador, Professor Doutor Francisco José Álvarez Pérez, pela disponibilidade e orientação.

Aos meus familiares, amigos e colegas por me terem acompanhado ao longo de todo este processo e pelo apoio prestado, sobretudo nas piores horas.



## Resumo

A enxaqueca é o distúrbio neurológico mais prevalente na sociedade atual. Esta é a terceira doença mais comum, e a oitava patologia mais debilitante a nível global, afetando cerca de 324,1 milhões de pessoas, o que corresponde a 18,1% da população mundial.(1) Em Portugal, a sua prevalência é ainda superior, afetando 19,3% dos habitantes do nosso país.(2) Esta patologia, para além de ser bastante prevalente, está associada a um aumento da morbilidade, à perda de produtividade dos doentes e a elevados custos médicos, o que gera um enorme impacto a nível social e económico.

Após o diagnóstico de enxaqueca, a primeira abordagem terapêutica dos pacientes é através do tratamento farmacológico. Apesar de o mesmo demonstrar resultados positivos, este tratamento apresenta variados efeitos secundários e a sua eficácia é normalmente reduzida.(3) Deste modo, foi proposto o conceito de cirurgia da enxaqueca. Esta solução foi pensada para o tratamento definitivo da enxaqueca que não é controlada por medicação, e consiste na realização de uma descompressão nervosa dos pontos que se pensa estarem na origem deste tipo de cefaleia.(3) Esta é uma opção de tratamento que não só foi considerada válida e praticável, como também tem demonstrado ser uma intervenção custo-efetiva que permite reduzir os custos diretos e indiretos para os pacientes, bem como contribuir para a diminuição da morbilidade relacionada com o quadro.(4)

Apesar dos benefícios, da segurança e da elevada taxa de sucesso demonstrada em vários estudos para utilização deste procedimento, esta ainda não é uma abordagem terapêutica largamente difundida e considerada como opção na maioria dos hospitais.(5) Como tal, este trabalho tem como objetivo rever as atuais hipóteses de tratamento da enxaqueca, sobretudo a intervenção cirúrgica.

Assim, pretende-se clarificar e comprovar as vantagens desta abordagem, para que esta possa ser considerada nas orientações de tratamento para a enxaqueca em doentes que não têm mais opções terapêuticas ou para aqueles que necessitam de uma intervenção mais permanente para eliminar ou controlar os seus sintomas.

Para a realização desta monografia foi realizada uma pesquisa bibliográfica em plataformas online de pesquisa e análise de literatura médica, tais como a *PubMed*, *Scopus* e *Web of Science*, com a subsequente análise dos artigos publicados até à atualidade.

Através do estudo realizado, foi possível verificar que a cirurgia da enxaqueca demonstrou ser um procedimento eficaz por vários grupos de trabalho e, como tal, um método válido para o tratamento da enxaqueca em pacientes devidamente selecionados.

## **Palavras-chave**

Enxaqueca; Cirurgia da Enxaqueca; Tratamento da Enxaqueca; Pontos Desencadeantes da Enxaqueca; Descompressão Nervosa



## Abstract

Migraine headache is the most prevalent neurological disorder today. It is the third most common disease and the eighth most debilitating condition globally, affecting about 324.1 million people, which corresponds to 18.1% of the world's population.(1) In Portugal, its prevalence is even higher, affecting 19.3% of the inhabitants of our country.(2) This condition, in addition to being highly prevalent, is associated with increased morbidity, loss of productivity for patients, and high medical costs, generating a significant impact on social and economic sectors.

After the diagnosis of migraine, the initial therapeutic approach for patients is through pharmacological treatment. Despite showing positive results, this treatment has various side effects, and its efficiency is usually limited.(3) Therefore, the concept of migraine surgery has been proposed. This solution was designed for the definitive treatment of migraine headaches that are not controlled by medication, and involves nerve decompression at the points thought to be the origin of this type of headache.(3) This treatment option has not only been considered valid and feasible but has also proven to be a cost-effective intervention, reducing direct and indirect costs for patients and contributing to the reduction of morbidity associated with the condition.(4)

Despite the benefits, safety, and high success rate demonstrated in various studies for the use of this procedure, it is not yet a widely disseminated therapeutic approach and is not considered an option in most hospitals.(5) Therefore, this work aims to review the current treatment options for migraine headache, specially surgical intervention.

Thus, the goal is to clarify and demonstrate the advantages of this approach so that it can be considered in treatment guidelines for migraine headache in patients who have no other therapeutic options or those who need a more permanent intervention to eliminate or control their symptoms.

To conduct this monograph, a bibliographic search was conducted on online platforms for researching and analyzing medical literature, such as PubMed, Scopus, and Web of Science, with subsequent analysis of the articles published up to the present.

Through the study, it was possible to verify that migraine surgery has proven to be an effective approach by various working groups and, as such, a valid method for treating migraine headache in appropriately selected patients.

## **Keywords**

Migraine;Migraine Surgery;Migraine Treatment;Migraine Trigger Points;Nerve Decompression



# Índice

Dedicatória	iii
Agradecimentos	v
Resumo	vii
Palavras-chave	viii
Abstract	x
Keywords	xi
Lista de Figuras	xv
Lista de Acrónimos	xvii
Capítulo 1. Introdução	1
1.1. Estado do conhecimento atual	3
Capítulo 2. Metodologia	4
Capítulo 3. Fisiopatologia	5
Capítulo 4. Tratamento da enxaqueca	10
4.1. Tratamento farmacológico	10
4.2. Injeção de toxina botulínica do tipo A	12
4.3. Tratamento cirúrgico	15
4.3.1. Ponto desencadeante frontal (local I)	19
4.3.2. Ponto desencadeante temporal (local II)	20
4.3.3. Ponto desencadeante occipital (local IV)	21
4.3.4. Ponto desencadeante nasoseptal (local III)	22
4.3.5. Ponto desencadeante auriculotemporal (local V)	23
4.3.6. Ponto desencadeante occipital menor (local VI)	24
4.3.7. Ponto desencadeante numular (local VII)	24
4.3.1. Evidência clínica	25
Capítulo 5. Limitações	35
Capítulo 6. Discussão	41
Capítulo 7. Algoritmo de tratamento proposto	45
Capítulo 8. Conclusão	48
Capítulo 9. Projeções futuras	50
Capítulo 10. Referências bibliográficas	51



## **Lista de Figuras**

Figura 1 – Locais desencadeantes da enxaqueca	16
Figura 2 – PAINS	17
Figura 3 – Pontos de compressão do nervo occipital maior	22
Figura 4 – Algoritmo de abordagem terapêutica da enxaqueca	45



## Lista de Acrónimos

EUA	Estados Unidos da América
YLDs	<i>Years lived with disability</i>
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
CGRP	<i>Calcitonin gene-related peptide</i>
EHF	Enxaqueca Hemiplégica Familiar
ARA II	Antagonistas dos recetores da angiotensina II
AINEs	Anti-inflamatórios não esteróides



# Capítulo 1

## Introdução

A enxaqueca é um distúrbio neurogénico caracterizado por episódios recorrentes e debilitantes de cefaleias, associados ou não a aura, e que se podem fazer acompanhar de vários outros sintomas tais como náuseas, vómitos, fotofobia, fonofobia e, em casos mais graves, afasia, hemiplegia e/ou vertigens.(6)

Esta condição constitui a segunda causa mais comum de cefaleia na população, sendo igualmente aquela que mais causa incapacidade a nível neurológico.(7) A sua prevalência enquanto doença crónica nos EUA (Estados Unidos da América) ultrapassa a de patologias como a asma e a diabetes,(8) sendo que, em 2012, afetava cerca de 37 milhões de americanos e 12% de toda a população.(4) Esta prevalência tem vindo a aumentar e, em 2017, já representava 18,1% da população a nível mundial.(2) A enxaqueca atinge sobretudo as mulheres, visto que 18% dos habitantes dos EUA do sexo feminino sofrem com esta patologia, comparativamente com cerca de 6% do sexo masculino.(4)

Em Portugal, o cenário torna-se ainda mais alarmante, sendo que, segundo as estatísticas publicadas pelo *Institute of Health Metrics and Evaluation* obtidas, 27% da população entre os 20 e 54 anos sofre de enxaqueca e destes, 30% corresponde a mulheres e 17% a homens.(2) Apesar de ser uma condição mais comum e prevalente em adultos, esta não se restringe somente a este grupo. Atualmente, a enxaqueca tem uma prevalência de 8% nos pacientes pediátricos, sendo que 10,6% das crianças dos 5 aos 15 anos e 28% dos adolescentes entre os 15 e os 19 anos já experienciaram pelo menos um episódio de enxaqueca.(9)

Para além da elevada prevalência desta patologia, a enxaqueca contribui igualmente para o aumento da morbilidade nos doentes que dela sofrem, o que é demonstrado pelo facto de ser classificada como o segundo maior contributo de YLDs (*Years lived with disability*) a nível mundial.(2) Apesar dos encargos que esta situação representa, a enxaqueca continua a ser subdiagnosticada e subtratada,(6) o que contribui para o aumento tanto dos custos diretos como dos indiretos em saúde. Nos EUA, o seu tratamento confere um custo anual entre os 13 e os 17 mil milhões de dólares. Deste valor, mil de milhões de dólares cobrem somente os custos médicos diretos, o que corresponde a um total de 552\$ a 7089\$ em encargos anuais suportados totalmente pelos pacientes não contabilizando, sequer, os gastos em medicação de venda livre.(4,10)

Apesar destes valores, os custos indiretos, não só para o paciente como também para a sociedade, são ainda mais elevados.(11) A perda de produtividade causada pelos episódios de enxaqueca, a nível económico, corresponde a um total de 16 mil milhões de dólares.(4,10) Para além disso, em Portugal, todos os anos são perdidos cerca de 8 dias de trabalho *per capita* graças a esta condição. Deste modo, existe um prejuízo mensal a nível de produtividade de cerca de 590€

por trabalhador.(2) Estes dados demonstram, assim, o impacto que esta condição representa a nível social e económico e, como tal, a importância crescente de intervir nesta condição de forma a melhorar a qualidade de vida dos pacientes, e diminuindo consequentemente os custos a si associados(11).

Após o diagnóstico de enxaqueca, a primeira abordagem ao doente é através do tratamento farmacológico. Apesar deste demonstrar resultados positivos para a maioria dos pacientes, uma minoria significativa não responde a esta terapêutica. Para além disso, os fármacos utilizados apresentam variados efeitos secundários, contraindicações e a sua eficácia a longo prazo é normalmente reduzida.(3) Face a esta situação, têm sido exploradas e testadas várias abordagens de modo a obter resultados mais eficazes e duradouros para este problema.

Estas intervenções foram pensadas após a formulação da teoria, que preconiza a existência de um mecanismo periférico como desencadeante dos processos fisiopatológicos, que culminam no desenvolvimento da enxaqueca, em determinados pontos anatómicos mapeáveis. A injeção de toxina botulínica do tipo A em pontos desencadeantes, é uma destas abordagens inovadoras. Esta opção terapêutica foi aprovada pela FDA (*Food and Drug Administration*) sendo, atualmente, o passo seguinte a considerar nos casos em que o tratamento farmacológico falha, ou tem uma ação incompleta na eliminação ou alívio dos sintomas do doente. Apesar dos resultados positivos obtidos com a utilização desta abordagem, tal como as intervenções farmacológicas, esta também tem demonstrado ser apenas uma solução temporária para o problema.(10)

Como tal, foi proposto o conceito de cirurgia da enxaqueca. Este levou ao desenvolvimento de técnicas cirúrgicas minimamente invasivas, que visam um tratamento definitivo para este distúrbio, em pacientes que não obtêm alívio sintomático através do tratamento médico, ou que pretendem resultados a longo prazo para a sua condição. Vários ensaios clínicos têm sido realizados ao longo dos anos que demonstram a sua eficácia no tratamento de pacientes que não respondem a terapêuticas convencionais.(8)

O procedimento mais estudado e através do qual têm sido obtidos melhores resultados, consiste na descompressão nervosa dos pontos anatómicos que se pensa estarem na origem deste tipo de cefaleia.(3) Esta é uma opção de tratamento que não só foi considerada válida e praticável, como também tem demonstrado ser custo-efetiva, permitindo assim reduzir os custos diretos e indiretos para os pacientes e diminuir simultaneamente a morbilidade relacionada com o quadro.(4)

Apesar dos benefícios, da segurança e da elevada taxa de sucesso para a utilização deste procedimento, demonstrados nos estudos realizados, esta técnica ainda não é uma abordagem terapêutica largamente difundida e considerada como opção na maioria dos hospitais.(5)

Como tal, o objetivo primário desta monografia é analisar e rever as atuais hipóteses de tratamento da enxaqueca, focando a pesquisa sobretudo na intervenção cirúrgica da mesma, de modo a clarificar e comprovar as vantagens desta abordagem. O propósito será,

concomitantemente, demonstrar a utilidade de considerar e incorporar o tratamento cirúrgico como uma opção terapêutica viável na enxaqueca, e para que este se possa tornar o passo seguinte a adotar nos doentes refratários a outras abordagens, ou para aqueles que pretendem uma intervenção mais permanente para eliminar ou controlar os seus sintomas.

## **1.1. Estado do conhecimento atual**

A ideia de executar procedimentos cirúrgicos, de forma a obter uma melhoria sintomática da enxaqueca, existe há vários séculos. Inicialmente, este conceito foi pensado por al-Zahrawi (936-1013), um respeitado cirurgião muçulmano que realizou o primeiro tratamento cirúrgico documentado desta patologia. Este procedimento consistiu na cauterização da artéria temporal superficial em pacientes com sintomas de enxaqueca. O cirurgião descreveu que, após a intervenção, conseguiu curar estes indivíduos.(12)

Mais de seis séculos após as descobertas de Al-Zahrawi, o Dr. Ambrosie Paré (1510-1590) reportou igualmente ter conseguido tratar a enxaqueca através da laqueação da artéria temporal superficial.(1,12) O campo da intervenção cirúrgica da enxaqueca continuou a evoluir e, em 1964, Martin et al. documentaram o primeiro tratamento cirúrgico da neuralgia occipital. Este consistiu na excisão de um segmento dos nervos occipital maior, occipital menor, occipital terceiro e auricular posterior com a obtenção de resultados satisfatórios. Para além destes trabalhos, é possível encontrar na literatura de otorrinolaringologia registos de cirurgias que permitiram igualmente o alívio das cefaleias causadas por pontos de contacto intranasais.(12)

O interesse por este tipo de abordagem tem vindo a aumentar ao longo dos anos, sobretudo após 2000, ano em que o Dr. Bahman Guyuron apresentou, pela primeira vez, a sua teoria de que a enxaqueca teria como possível etiologia um mecanismo periférico. Esta hipótese baseou-se na observação de uma melhoria, ou até mesmo a resolução, dos sintomas de enxaqueca em pacientes submetidos à remoção dos músculos da glabella como técnica de rejuvenescimento facial.(12) Após averiguar este achado durante a sua prática clínica e, contrariamente à origem central classicamente defendida, o cirurgião postulou que a enxaqueca poderia ser causada pela compressão periférica de nervos extracranianos em pontos específicos, por estruturas circundantes.

Esta teoria tem vindo a ganhar robustez, e a ser comprovada nos últimos anos, através dos vários ensaios clínicos efetuados que demonstram a compressão de nervos sensitivos pericranianos a nível periférico. Esta compressão deve-se sobretudo a osso, fásia, músculo e vasos, contribuindo assim para o desenvolvimento de quadros de enxaqueca.(1) Passadas mais de duas décadas de estudos e ensaios clínicos, em pacientes submetidos à descompressão cirúrgica dos pontos desencadeantes, a evidência científica tem demonstrado que esta é uma técnica eficaz e segura, com uma taxa de sucesso global de 68 a 95%.(3,12)

## Capítulo 2

### Metodologia

Esta monografia foi pensada de modo a realizar uma revisão da literatura atualmente disponível, sobre o tratamento cirúrgico da enxaqueca refratária, como alternativa aos casos em que a terapêutica farmacológica não se revela eficaz.

Deste modo, foi realizada uma pesquisa utilizando como plataformas online de bases de dados de literatura médica, a *PubMed*, a *Web of Science* e a *Scopus*. Nestas, foram introduzidas as palavras-chave: *Migraine*, *Migraine surgery*, *Migraine treatment*, *Migraine trigger sites* e *Nerve decompression*. Através do algoritmo de pesquisa criado, foram identificados e escolhidos os artigos mais relevantes sobre o tema. Não foi utilizado nenhum período temporal como critério para a restrição de artigos.

Para a fundamentação teórica relativa ao tema, foram também utilizados livros e dados de sites de entidades oficiais como a *Medscape*. No final, foi possível obter, com a pesquisa realizada, o total de 58 referências bibliográficas que foram analisadas e que possibilitaram a redação da presente dissertação.

## Capítulo 3

### Fisiopatologia

O mecanismo fisiopatológico que contribui para a etiologia da enxaqueca é pouco conhecido. Como tal, ao longo dos anos têm sido formuladas várias hipóteses que tentam explicar a origem desta patologia. O que está descrito atualmente na literatura é que o mecanismo subjacente à enxaqueca é a disfunção dos sistemas monoaminérgicos de controlo sensorial localizados no tronco cerebral e no hipotálamo.(7)

A dor associada a estes episódios tem assim início com a ativação do sistema trigeminovascular. Este sistema é constituído por vasos sanguíneos corticais, meníngeos e superficiais, que são inervados por fibras sensitivas do gânglio trigémeo e que por sua vez se projetam para o núcleo trigeminal caudal do tronco cerebral.(13) A estimulação dos nociceptores meníngeos leva à libertação de neuropéptidos vasoativos, nomeadamente o CGRP (*Calcitonin gene-related peptide*), a substância P e a neurocinina A. A libertação destas substâncias ao nível dos terminais vasculares do nervo trigémeo que irrigam as meninges leva à dilatação dos mesmos. Concomitantemente, a ação destes neurotransmissores leva à ativação das fibras sensoriais perivasculares da dura-máter. O desencadear destes dois fenómenos leva por sua vez a um episódio de depressão cortical alastrante e à inflamação das meninges.(1,13)

Esta informação é conduzida a nível central pelos neurónios trigeminais de segunda ordem que, posteriormente, decussam e fazem sinapse nos núcleos ventrobasal e posterior do tálamo para serem processados. Estes neurónios projetam-se igualmente para a substância cinzenta periaquedutal e para o hipotálamo, cujos sistemas descendentes desencadeiam efeitos anti-nociceptivos contra o estímulo inicial. Pensa-se que o *locus coeruleus* na ponte e a medula rostroventromedial podem estar igualmente envolvidos na modulação descendente da dor do sistema trigémeo.(13,14)

Por outro lado, a inflamação periférica causada pela libertação dos neuropéptidos acima referidos pode levar, simultaneamente, à ativação do sistema trigeminovascular com conseqüente estimulação de neurónios centrais (sensibilização central). Tal fenómeno ocorre uma vez que, a estimulação química dos nervos sensitivos periféricos potencialmente hiperexcitados, leva à amplificação da informação sensorial recebida e, como tal, provoca uma resposta exagerada a estímulos, tanto inócuos como dolorosos. O mecanismo concreto que causa a libertação inicial destes péptidos ainda é, porém, desconhecido.(3,13,15)

Existe também o pressuposto de que a serotonina tem um papel importante no mecanismo fisiopatológico por detrás da enxaqueca, pelo alívio sintomático observado com a ação da metilsergida e dos triptanos nos recetores 5-HT (5-hidroxitriptamina).(14) Outro neurotransmissor com um possível papel na fisiopatologia da enxaqueca é a dopamina. A

estimulação dopaminérgica demonstrou induzir a maioria dos sintomas de enxaqueca e, para além disso, é possível verificar uma hipersensibilidade a nível dos recetores de dopamina em doentes que sofrem desta patologia. Nestes pacientes, a administração de agonistas dopaminérgicos causa bocejos, náuseas, vômitos, hipotensão e outros sintomas típicos de enxaqueca que, em contrapartida, quando fornecidos nas mesmas doses, não afetam indivíduos que não sofram de enxaqueca.(14)

Estudos realizados em famílias que sofrem de enxaqueca hemipléica familiar demonstraram que a fisiopatologia da enxaqueca pode estar, também, relacionada com a existência de genes que envolvem canais iónicos, sugerindo que alterações na excitabilidade da membrana podem estar na origem desta patologia. Mutações no gene *CACNA1A* (*calcium voltage-gated channel subunit alpha 1A*) causam EHF (Enxaqueca Hemipléica Familiar) do tipo 1, sendo esta mutação assim responsável por cerca de 50% dos casos de doentes com esta condição. Por outro lado, mutações no gene *ATP1A2* (*ATPase Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> transporting subunit alpha 2*) causam EHF2, o que corresponde a 20% das EHF e por sua vez, mutações no gene *SCN1A* (*sodium voltage-gated channel subunit alpha 1A*) levam ao desenvolvimento de EHF do tipo 3.(13)

Apesar destas possíveis origens descritas na literatura, têm sido defendidas teorias alternativas para a etiologia da enxaqueca. Como tal, têm sido realizados ao longo dos últimos anos estudos para comprovar a presença de outros desencadeantes para esta condição. Alguns autores afirmam que a vasodilatação descrita, se trata com maior probabilidade de uma consequência da cascata de eventos que ocorre a nível periférico, do que ser a causa primária da enxaqueca por si.(3,6,15) Esta afirmação, prende-se ao facto de se ter constatado que ocorrem episódios em que é possível observar um aumento do fluxo sanguíneo cerebral, mas que, no entanto, estes não têm uma correlação temporal com as crises de enxaqueca.(6) Para além disso, estudos de imagem demonstram igualmente que não existem alterações a nível vascular quando se tenta induzir episódios de enxaqueca com medicamentos como o sildenafil ou a nitroglicerina. A acrescentar a estes achados, a infusão endovenosa de vasodilatadores intracranianos, como é o caso do péptido vasoativo intestinal, não causa crises de enxaqueca como seria de esperar.(6)

A apoiar estes factos temos ainda os derivados do alcaloide ergot. Estes fazem parte de uma das classes de medicamentos mais utilizada para o alívio sintomático da enxaqueca. O estudo do mecanismo de ação dos mesmos, permitiu concluir que estes fármacos interferem na transmissão de sinais a nível neuronal e, como tal, a sua eficácia enquanto tratamento farmacológico, pode ser independente e não diretamente relacionada com as propriedades vasoconstritoras destes compostos. Tal achado, mais uma vez, contra-argumenta a descrita etiologia vascular para o desenvolvimento de enxaqueca. Todos estes argumentos apoiam, assim, a teoria de que a enxaqueca se trata com elevado grau de probabilidade de um distúrbio neurogénico primário.(6)

Esta hipótese tem sido estudada ao longo dos anos e vários ensaios clínicos têm sido realizados para comprovar a mesma. Neste sentido, são defendidos quatro possíveis mecanismos por detrás desta patologia a nível central. Estes mecanismos são: a hiperexcitabilidade de

neurónios corticais occipitais durante a fase interictal; a depressão cortical alastrante (uma hiperexcitação neuronal seguida de uma supressão que se move através de áreas do córtex contíguo (16)), que se pensa ser a origem dos episódios de aura; a presença de estruturas disfuncionais a nível do tronco cerebral e a sensibilização do nervo trigémeo a nível central e periférico.(6) De todos estes possíveis mecanismos postulados para a origem da enxaqueca, aquele que tem maior apoio da evidência científica e dos estudos realizados é a ativação periférica do nervo trigémeo com uma consequente sensibilização periférica e central.(3)

Esta teoria defende que a ativação periférica do nervo trigémeo ocorre em possíveis desencadeantes nervosos periféricos, devido à compressão de nervos sensitivos por estruturas como osso, fásia, músculo e/ou vasos sanguíneos. O desencadeante principal é, então, o local onde o nervo periférico é ativado pela compressão destas forças externas.(1) Esta possível etiologia tem vindo a ser comprovada pelo alívio sintomático que ocorre após a descompressão cirúrgica destes locais em pacientes com o diagnóstico de enxaqueca.

Burstein et al. demonstraram que a sensibilização dos nociceptores leva ao aumento das descargas neuronais espontâneas, o que por sua vez aumenta a resposta do córtex a estímulos não só dolorosos como também não dolorosos. Este processo faz com que os recetores nervosos se estendam a uma maior área e, como tal, os pacientes vão sentir dor numa porção maior do dermatomo, o que causa hiperalgia e alodinia cutânea. Baseando-se em modelos animais, os autores concluíram que as alterações anatómicas e fisiológicas observadas, eram provocadas pela ativação do sistema nervoso central por um estímulo periférico primário. Assim, surgiu o pressuposto de que este mecanismo podia constituir o evento primário para a origem da enxaqueca, e que este cenário explicava igualmente a eficácia no seu tratamento observada com as cirurgias de descompressão nervosa.(3,15)

De modo a apoiar esta hipótese de etiologia periférica, estudos têm demonstrado que a estimulação de aferentes nervosos e de determinados músculos, aumenta a excitabilidade dos neurónios centrais. Este fenómeno, por sua vez, faz com que estes mesmos aferentes sejam mais eficazes a induzir alterações na resposta dos neurónios centrais, do que os aferentes nervosos cutâneos.(3) Estudos anatómicos demonstraram, também, que alguns dos locais desencadeantes periféricos descritos, apresentam nervos sensoriais que atravessam o músculo para chegar à pele. Esta configuração anatómica pode assim ser a base para a estimulação e irritação mecânica dos nervos trigémeo e grande occipital, o que por sua vez dá origem aos mecanismos que culminam na enxaqueca.(3)

Aliado aos demais resultados, Guyuron e colaboradores realizaram, em 2014, um estudo de modo a verificar se existia alguma alteração anatómica na estrutura nervosa dos pacientes com enxaqueca, que pudesse contribuir para a etiologia desta patologia. Como tal, foram criados dois grupos, no primeiro, após serem diagnosticados com enxaqueca, os pacientes foram submetidos a uma intervenção cirúrgica. No grupo controlo, foram alocados os pacientes que não apresentavam antecedentes pessoais de enxaqueca e, por isso, foram submetidos apenas a um *lifting* endoscópico frontal. Em ambos os grupos, foi removido o ramo zigomaticotemporal do

nervo trigêmeo, e a aparência ultraestrutural e a expressão proteica de uma pequena porção do mesmo foi posteriormente analisada.(17)

Os resultados obtidos neste ensaio clínico, demonstraram que, existem diferenças bioestruturais nos nervos periféricos de pacientes com enxaqueca, comparativamente àqueles que não sofrem com esta patologia. Os nervos dos pacientes com enxaqueca apresentavam uma disposição linear, bainhas de mielina com uma organização anormal e/ou em quantidade excessiva e uma expressão de neurofilamentos diferente, que contribuía para anomalias axonais notórias. Em todos os pacientes do grupo de estudo verificou-se algum nível de anomalias a nível da mielina e dos axónios, o que pelo contrário não se verificou no grupo controlo. Este estudo forneceu dados proteómicos e de microscopia eletrónica que permitiram obter evidência objetiva para apoiar o papel de mecanismos periféricos na origem da enxaqueca e explicar a eficácia que ao longo dos anos se têm vindo a observar com a intervenção cirúrgica da mesma.(17)

Para além deste grupo, Perry et al. em 2016 publicaram um trabalho onde averiguaram se a enxaqueca poderia, de facto, ter uma fisiopatologia extracraniana. Este foi baseado na observação de que na enxaqueca crónica, é frequentemente observada dor à palpação dos músculos pericranianos, e que os pacientes com esta patologia referem simultaneamente que a sua dor é do tipo implosivo, ou seja, uma dor tipo aperto e com uma perceção de origem extracraniana. Posto isto, a análise focou-se essencialmente no estudo de genes inflamatórios que desempenhavam um papel na resposta inflamatória e imune no perióstio craniano em doentes com enxaqueca.(18)

No grupo dos pacientes com enxaqueca, foi colhida uma porção de perióstio àqueles que seriam submetidos à cirurgia de descompressão do nervo occipital. Para a formação de um grupo controlo, foi colhido perióstio em doentes submetidos a uma cirurgia de estimulação cerebral profunda para o tratamento da doença de Parkinson, que não apresentavam história familiar ou pessoal de enxaqueca ou de outro tipo de cefaleia. No grupo de indivíduos com enxaqueca, foram identificados no perióstio 26 genes sobreexpressos, sendo que a maioria destes genes seria codificante para proteínas pro-inflamatórias (ex.: CCL8, TLR2). Para além disso, verificou-se que existiam simultaneamente 11 genes subexpressos, desempenhando estes um papel na resposta anti-inflamatória e na diferenciação de células imunológicas (ex. IL10RA, CSF1R).(18)

Os resultados obtidos, permitiram postular que a inflamação local das fibras nervosas nociceptivas, causada pela presença de um ambiente pró-inflamatório ao nível do perióstio, levava à ativação ou à diminuição do limiar de ativação dos nociceptores do nervo trigêmeo que inervam esta superfície. Este efeito ocorria igualmente nos ramos somáticos do nervo occipital, sobretudo em pacientes com enxaqueca crónica bilateral e occipital. Estes dados, mais uma vez, levaram à conclusão de que a enxaqueca pode, em certos casos, ter uma origem periférica.(18)

Burstein e colaboradores, em 2017, voltaram a desafiar a classicamente defendida origem central para a enxaqueca. Este grupo desenvolveu um trabalho onde enumeram vários fatores, que apoiam a existência de desencadeantes periféricos envolvidos na etiologia desta patologia. Estes fatores são então: a perceção pelos pacientes com enxaqueca, de uma cefaleia do tipo implosivo e com uma origem exterior ao crânio; a existência de uma rede de fibras sensitivas com

origem nos nociceptores meníngeos intracranianos e que alcança os tecidos extracelulares; a descoberta do papel desempenhado por genes pró e anti-inflamatórios já descrita anteriormente por Perry e colaboradores (18) e por fim, a redução da frequência de episódios de enxaqueca com a administração de toxina botulínica em músculos periféricos.(19)

Relativamente ao conceito de enxaqueca do tipo implosivo, este termo é referente a uma cefaleia que é sentida como se uma força fosse infligida de fora para dentro do crânio. Esta é uma dor do tipo facada ou aperto que parece deformar, partir e/ou esmagar os ossos da calote craniana. Em oposição, a cefaleia de tipo explosivo é descrita como sendo um aumento de pressão intracraniana. Esta distinção ganhou relevo, quando se verificou que a utilização de toxina botulínica, surtia efeito em pacientes com enxaqueca do tipo implosivo e não do tipo explosivo.(19)

Como tal, o facto de existirem duas manifestações distintas para a mesma patologia, sugere que os mecanismos que estão na origem de cada uma delas podem ser diferentes. A cefaleia explosiva, é provavelmente mediada por ramos profundos do nervo trigémeo, nociceptores intracranianos que inervam as meninges e os seios venosos da dura-máter. Por sua vez, a cefaleia do tipo implosivo, deve-se à possível irritação dos ramos superficiais do nervo trigémeo,(3) fibras sensitivas que inervam os músculos, fáscia, perióstio e/ou as terminações nervosas do couro cabeludo.(19)

A identificação dos mecanismos fisiopatológicos, em que a dor é percebida como sendo implosiva, em pacientes com enxaqueca crónica(18) e o facto de estes indivíduos serem aqueles que mais beneficiam com a injeção de toxina botulínica para tratamento profilático, permite-nos concluir que estes são os pacientes que mais poderão beneficiar de abordagens terapêuticas que tenham como alvo os tecidos extracranianos.(19)

Este trabalho teve como objetivo uma alteração no paradigma terapêutico existente, em que a profilaxia nos casos de enxaqueca crónica apenas pretende reduzir a excitabilidade neuronal dos recetores nociceptivos ou tecidos afetados.(19) Com este, bem como todos aqueles anteriormente mencionados, podemos verificar que existe uma crescente evidência de que ocorrem efetivamente mecanismos periféricos que têm um papel preponderante na fisiopatologia da enxaqueca em determinados pacientes.

## Capítulo 4

### Tratamento da enxaqueca

#### 4.1. Tratamento farmacológico

A primeira abordagem no tratamento da enxaqueca passa não só pela intervenção farmacológica, como também pela evicção dos fatores que podem iniciar e/ou potencializar este tipo de cefaleia. Os pacientes que sofrem com esta patologia, são particularmente sensíveis a estímulos ambientais e sensoriais, como é o caso de alterações meteorológicas, luzes, sons e odores intensos, mas também a desencadeantes como: fome, stress, esforço físico, flutuações hormonais durante o ciclo menstrual, tipo de alimentação, perturbações do sono, consumo de álcool e cafeína, entre outros.(6,10,20–26) Depois da adoção de medidas de alteração do estilo de vida do paciente, o tratamento farmacológico vai atuar a três níveis: na fase aguda de forma abortiva, na fase aguda como analgésico e, nos casos em que o controlo sintomático dos episódios agudos é mais difícil, atua como medida profilática.(10)

Apesar de serem preconizados como primeira linha terapêutica, os fármacos utilizados para o tratamento da enxaqueca apresentam diversas limitações. Como tal, estes devem ser analisados caso a caso, de modo a ponderar se existe efetivamente a necessidade de partir para opções de tratamento alternativas, como é o caso da intervenção cirúrgica.(10)

Relativamente ao regime terapêutico preventivo, este é necessário em pacientes que sofrem com enxaquecas frequentes, nomeadamente aqueles que têm quatro ou mais crises por mês; pacientes que apresentam incapacidade significativa associada a estes episódios, mesmo com recurso ao tratamento agudo; aqueles em que existe falha terapêutica ou que necessitam regularmente de medicação abortiva e por fim, os que apresentam efeitos adversos derivados do tratamento agudo.(6,27)

Quando é necessário optar-se por um regime profilático, este deve ser tomado diariamente e é espectável um período de 6 a 12 semanas até se observar algum efeito terapêutico.(27) Os  $\beta$ -bloqueadores tal como o metoprolol, o propranolol e o timolol, são fármacos com eficácia estabelecida no tratamento preventivo da enxaqueca.(6,27,28) No entanto, alguns dos ensaios clínicos realizados, demonstram que estes permitem apenas uma melhoria de 30 a 40% nos sintomas apresentados. Os antiépiléticos tais como o divalproato de sódio, o valproato de sódio e o topiramato, podem igualmente ser oferecidos como opção na prevenção da enxaqueca, sendo que uma das maiores contraindicações para a sua utilização é a gravidez. Os triptanos, nomeadamente o frovatriptano, podem também ser ponderados em casos de prevenção a curto prazo, como é exemplo os episódios de enxaqueca associados à menstruação.(27,28)

Para além dos fármacos referidos, os antidepressivos como a amitriptilina e a venlafaxina, e os bloqueadores dos canais de cálcio, como o verapamil, podem ser considerados como meio de

prevenção pela sua provável eficácia(27,28). Porém, estes têm demonstrado taxas de sucesso inferiores a 50%.(6,16) Pode ser ponderado ainda o uso de  $\beta$ -bloqueantes como o atenolol e o nadolol e os ARA II (Antagonistas dos recetores da angiotensina II) como o candesartan com possível efeito benéfico.(27,28)

Apesar da melhoria relativa que é observada na prática clínica, o mecanismo de ação associado aos fármacos descritos não é claro, a sua eficácia é controversa e, para além disso, muitos destes agentes estão associados a efeitos secundários significativos.(6,10,27) A sedação, as parestesias, o aumento de peso, a fadiga, as tonturas, o compromisso cognitivo, as arritmias, a hepatotoxicidade e a disfunção sexual correspondem a alguns destes efeitos adversos.(3,29)

Uma abordagem recente a nível do regime profilático foi o desenvolvimento de fármacos biológicos, nomeadamente anticorpos monoclonais, que atuam ao nível do péptido CGRP (fremanezumab, galcanezumab) ou do seu recetor (erenumab). Com estes, é possível observar um rápido início dos benefícios terapêuticos, não é necessário um aumento progressivo da dose, são bem tolerados pelos doentes e, por não apresentarem metabolização hepática e excreção renal, não têm interações farmacológicas. Relativamente aos efeitos adversos observáveis, a reação no local de injeção é o efeito mais observado.(27)

Estes fármacos têm, assim, demonstrado a sua eficácia e segurança como terapêutica preventiva na enxaqueca crónica e episódica, através de ensaios clínicos randomizados e com controlo de placebo de fase II e III. No entanto, para se verificarem resultados objetiváveis, é necessário um período de 3 a 6 meses após a sua administração e os custos associados a esta opção são superiores aos que o tratamento farmacológico representa. A realização de mais estudos torna-se necessária de modo a verificar quais os efeitos a longo prazo da sua utilização.(27)

A terapêutica abortiva utilizada na fase aguda, é pensada de forma a cessar os episódios de enxaqueca. Os alcalóides de ergot como a ergotamina, começaram por ser utilizados como a primeira medicação específica para a enxaqueca pela sua potente atividade enquanto agonista  $\alpha$ -adrenérgico e pela consequente vasoconstrição que causavam. No entanto, o tratamento crónico com este fármaco revelou variados efeitos adversos tais como isquemia cerebral, miocárdica e periférica, hipertensão e arritmias. Estes têm, como tal, contribuído para que a sua utilização tenha vindo a diminuir consideravelmente.(6)

De modo a substituir estes fármacos, a aspirina e outros AINEs (Anti-inflamatórios não esteróides) como o naproxeno, o ibuprofeno, o diclofenac, entre outros, têm vindo a ser utilizados como a primeira linha no tratamento da enxaqueca, não só pelo seu fácil acesso no mercado sem a necessidade de prescrição médica, como também pela sua eficácia modesta nos ensaios clínicos realizados. A sua utilização não deve, no entanto, ser excessiva e devem ser tidas em conta as comorbilidades ou patologias ativas do doente, pelos seus efeitos consideráveis a nível gastrointestinal e cardiovascular. Os antieméticos como a metoclopramida, são também recomendados para a enxaqueca aguda, tendo como benefício adicional o tratamento das náuseas e vômitos que se podem associar a estes episódios.(6,27)

Os triptanos como é o caso do zolmitriptano, do naratriptano e do sumatriptano, são usados como segunda linha de atuação em caso de falha dos AINEs no alívio sintomático dos episódios agudos, como opção terapêutica para crises severas e como regime preventivo.(27,28) Estes fármacos atuam como agonistas seletivos da serotonina em vários recetores 5-HT<sub>1</sub>, contribuindo sobretudo para que ocorra uma vasoconstrição cerebral preferencial, bem como uma diminuição da vasodilatação mediada pelo nervo trigêmeo e a mitigação da transmissão central de dor ao núcleo trigêmeo.(6,15)

Apesar do seu papel na terapêutica aguda da enxaqueca, estes requerem algum tempo até se verificar uma melhoria sintomática e, para além disso, apresentam efeitos adversos tais como o rubor, parestesias, sonolência, aumento ponderal, alopecia e sensação de aperto no peito. Quando utilizados de forma recorrente, podem ainda induzir quadros de cefaleia iatrogénica causada pela medicação, que pode ser mais difícil de tratar que a enxaqueca inicial. Foram ainda relatados casos de pacientes em que ocorreram reações adversas significativas a nível cardíaco e neurológico após a utilização destes fármacos. Como tal, existe um grupo significativo de pacientes com contraindicações formais para a sua utilização, nomeadamente aqueles que apresentam fatores de risco cardiovasculares, antecedentes de doença cardíaca isquémica, cerebrovascular, doença vascular periférica ou outras patologias vasculares, hipertensão não controlada e grávidas.(6,15,27)

Novos fármacos têm sido estudados para a abordagem da enxaqueca e têm sido feitos, igualmente, bastantes progressos para melhorar a eficácia dos atualmente utilizados, continuando, por isso, o tratamento farmacológico a constituir a primeira opção terapêutica nesta patologia, sendo igualmente a menos invasiva. Porém, podemos concluir pela análise efetuada, que existem pacientes que não obtêm o alívio sintomático desejado apenas com este tipo de medida e que, como tal, são considerados refratários a estas intervenções.(6)

O uso de medicação preventiva continua a ser limitado pela sua eficácia reduzida, efeitos secundários associados e pelas contraindicações de utilização em alguns grupos de doentes.(16) Isto faz com que aproximadamente um terço dos indivíduos que sofrem de enxaqueca, não obtenham alívio com as terapêuticas normalmente utilizadas.(30) Como tal, para aqueles que não respondem à medicação ou que demonstram intolerância ao tratamento conservador e que, por isso, continuam a experienciar enxaquecas debilitantes, deve ser considerada uma intervenção mais avançada, como é o caso da intervenção cirúrgica.(6)

## **4.2. Injeção de toxina botulínica do tipo A**

Devido às limitações impostas pelo tratamento farmacológico, têm sido desenvolvidas ao longo dos últimos anos técnicas alternativas para o alívio sintomático da enxaqueca. A injeção de toxina botulínica do tipo A, também designada de botox (marca registada do primeiro fármaco desta toxina, comercializado pela Allergan<sup>®</sup>(31)), é uma delas. Esta começou a ser utilizada *off label* em 2000 e, desde então, os vários ensaios realizados têm demonstrado a sua eficácia.(20)

Após a realização dos estudos PREEMPT (*PHASE III Research Evaluating Migraine Prophylaxis Therapy*) 1 e 2, foi considerado com um grau de evidência IA, que o tratamento com toxina botulínica tipo A (*onabotulinum-toxinA*) reduz o impacto da enxaqueca crônica e melhora a qualidade de vida relacionada com a cefaleia. Assim, em 2010, a FDA (*Food and Drug Administration*) aprovou a sua utilização como terapêutica profilática para o tratamento da enxaqueca crônica.(8,20)

Vários estudos indicam que a injeção pericraniana de toxina botulínica A reduz a enxaqueca através dos seus efeitos anti-inflamatórios locais e centrais.(15) O mecanismo de ação pelo qual esta substância atua, apoia a teoria da compressão nervosa periférica como origem da enxaqueca. Este mecanismo consiste no bloqueio da libertação pré-sináptica de acetilcolina nas junções neuromusculares e parassimpáticas. Esta inibição leva a um relaxamento/paralisia da musculatura adjacente aos nervos periféricos, causando uma descompressão química dos mesmos, o que por sua vez leva ao alívio da sintomatologia dos pacientes.(6,15,16)

Para além disso, tem sido postulado que o papel desta toxina no alívio da enxaqueca se possa dever a outros mecanismos. Esta neurotoxina bloqueia a transmissão dos neurónios motores  $\gamma$  até aos fusos musculares. Estes neurónios são responsáveis pela transmissão de sinais aferentes de estiramento muscular ao sistema nervoso central. Deste modo, com o bloqueio causado pela toxina, ocorre uma diminuição nas contrações musculares hiperativas que causam a dor. Através deste mecanismo, a toxina botulínica é igualmente utilizada para o tratamento de diversos distúrbios que causam espasticidade muscular, nomeadamente o blefarospasmo, o estrabismo, a distonia e patologias do sistema nervoso autónomo como a hiperidrose.(6,16)

Por outro lado, a toxina botulínica atua, igualmente, em terminais nervosos que contêm substância P, CGRP, somatostatina, encefalinas, norepinefrina, ATP, neuropéptido Y e óxido nítrico, substâncias estas que, como anteriormente descrito, têm um papel preponderante na fisiopatologia da enxaqueca.(16) Ao inibir a libertação destes neuropéptidos inflamatórios, a toxina diminui a irritação associada à compressão sustentada dos nervos periféricos, pela contratura permanente dos músculos craniofaciais e por outras estruturas adjacentes.(6)

Desde o início da utilização desta toxina em regime *off label*, têm sido realizados inúmeros ensaios clínicos com o objetivo de estudar a eficácia desta técnica. Alguns deles demonstraram uma taxa de respostas positivas até 85%. Estes resultados são, no entanto, limitados pela utilização de amostras reduzidas e de modelos de estudo com falhas. Para ultrapassar este viés, outros estudos randomizados, duplamente cegos e com controlo de placebo foram efetuados. Estes corroboram igualmente a ação da toxina botulínica na diminuição dos sintomas de enxaqueca.(6)

Dodick et al. através da constituição de um grupo placebo e de um grupo submetido à administração de toxina botulínica, confirmaram igualmente que esta intervenção diminuía não só a frequência, como também a severidade da enxaqueca e reduzia a necessidade dos pacientes utilizarem medicação abortiva para o alívio sintomático.(6)

No entanto, tal como o tratamento farmacológico, a utilização desta toxina tem algumas limitações.(21) Uma das maiores desvantagens encontradas nesta abordagem é o seu carácter temporário, uma vez que o seu efeito dura somente cerca de 3 a 6 meses.(6,8,20) Para além disso, foram documentados alguns efeitos secundários tais como a blefaroptose, a diplopia, a dor no local de injeção e a atrofia significativa nos músculos injetados, sobretudo nos músculos temporais.(6)

A utilização de toxina botulínica é também dispendiosa. Segundo o *American Migraine Center*, os pacientes que recorrem a este tratamento, utilizam uma média de 100 unidades Botox® quatro vezes por ano, o que representa um aumento de 80,9% nos seus gastos com o tratamento desta patologia.(4) Um outro ponto que representa uma desvantagem desta técnica, é o facto de a injeção apenas permitir o alívio sintomático nos casos em que a compressão nervosa é causada por músculos circunjacentes. Porém, existindo outras estruturas que causem irritação, como é o caso de vasos sanguíneos, estruturas ósseas e fáscia, esta toxina não tem uma eficácia muito elevada.(21)

Podemos verificar ainda que a utilização de toxina botulínica, apesar de ser uma das medidas de fim de linha mais utilizadas após o insucesso farmacológico, não é de momento a técnica mais custo-efetiva. Schoenbrunner et al. realizaram um estudo com o objetivo de determinar entre o tratamento com a injeção de toxina botulínica A e a cirurgia de desativação dos locais desencadeantes periféricos, qual a técnica mais custo-efetiva a longo prazo. Estes, através da utilização de um modelo de Markov, concluíram que o custo médio da cirurgia era de 10.303\$, com uma eficácia de 7,06 e que o custo médio com as injeções de toxina botulínica a longo prazo era de 36.071\$, com uma eficácia de 6,34. Foi, assim, possível concluir que a cirurgia era a opção mais eficaz e menos dispendiosa para pacientes que requerem um tratamento crónico superior a 6,75 anos.(32)

A injeção de toxina botulínica A é uma alternativa terapêutica que, para além de demonstrar bons resultados em doentes com enxaqueca crónica que não respondem a outro tipo de tratamento, ajuda a apoiar a teoria da origem periférica para este tipo de cefaleia.(6,8) Como tal, para além de estar aprovado como opção terapêutica, pode ser igualmente empregue como método de diagnóstico, para identificar os principais locais desencadeantes em pacientes selecionados. Se os doentes obtiverem resultados positivos com a injeção e reunirem os critérios necessários, podem ser submetidos à intervenção cirúrgica.(6,20) A sua utilização para este fim tem, no entanto, vindo a diminuir, uma vez que se tem vindo a verificar que esta não é necessária para a seleção correta dos candidatos à cirurgia.(10)

Lee et al. demonstraram ainda que a injeção de toxina botulínica é um método prognóstico fiável na previsão do sucesso terapêutico conseguido através da cirurgia de descompressão nervosa, sobretudo nos locais desencadeantes I, II e IV. O autor verificou que a intervenção cirúrgica apresenta maiores taxas de sucesso, quando realizada nos locais onde a injeção da toxina surtiu um maior efeito.(10,20)

### 4.3. Tratamento cirúrgico

Com o acumular de vários anos de experiência, a realizar procedimentos estéticos de rejuvenescimento facial, o Dr. Bahman Guyuron foi observando uma correlação direta entre a ressecção do músculo corrugador do supracílio e o alívio, ou até mesmo a completa eliminação, dos sintomas de enxaqueca nos pacientes submetidos a esta cirurgia.

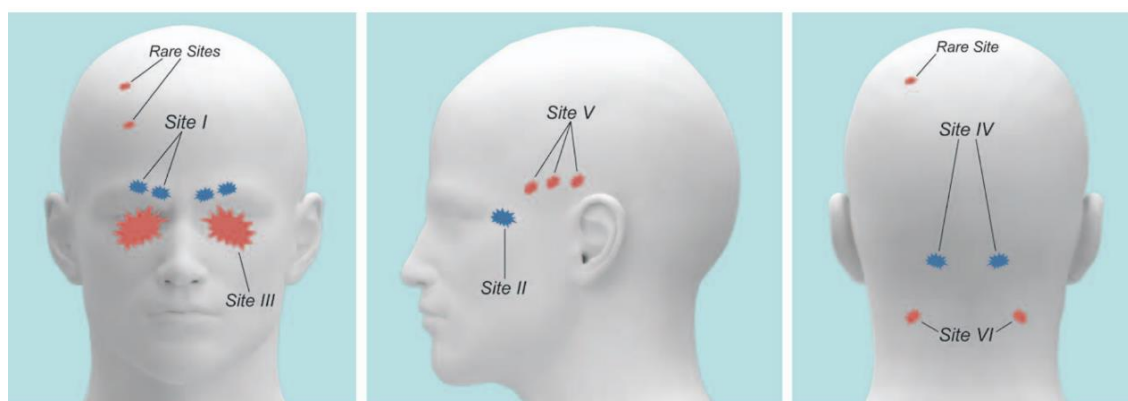
Assim, em 2000, Guyuron et al. realizaram o primeiro estudo sobre o tema, de modo a obter dados que comprovassem esta associação. Este foi um ensaio retrospectivo que envolveu 314 participantes, que tinham sido submetidos à cirurgia de rejuvenescimento da região frontal entre 1989 e 1999, pela recessão do músculo corrugador do supracílio, através de técnicas endoscópica, transpalpebral ou aberta.(33)

Dos pacientes questionados, apenas 39 apresentavam um diagnóstico de enxaqueca segundo os critérios da *International Headache Society*. Destes, 16 pacientes afirmaram ter notado uma melhoria sintomática durante os 47 meses de seguimento e 15 referiram uma eliminação total da sua enxaqueca após um seguimento de 46,5 meses. A melhoria da enxaqueca verificada em 79,5% dos pacientes submetidos ao procedimento, levou a que este fosse o primeiro estudo a comprovar uma forte correlação entre a remoção do músculo corrugador do supracílio, e a eliminação ou melhoria significativa deste tipo de cefaleia. Para além disso, este achado constituiu, igualmente, a primeira evidência de que poderia existir efetivamente um mecanismo periférico na etiologia da enxaqueca.(33)

Pela sua relevância, este estudo abriu o precedente para a realização de inúmeros outros trabalhos relativos a esta temática, e todos eles têm demonstrado a eficácia e segurança dos procedimentos cirúrgicos utilizados. O tratamento a longo prazo de pacientes crónicos e com enxaqueca refratária a outras técnicas, segundo esta abordagem, demonstrou taxas de sucesso que se aproximam dos 90% e com complicações operatórias mínimas.(10,21) Estes resultados são visíveis, não só com a recessão do músculo corrugador do supracílio, como também por técnicas que abordam outros pontos que se pensa poderem estar na origem da enxaqueca.(6)

O tratamento cirúrgico da enxaqueca engloba, assim, várias técnicas como: a descompressão nervosa periférica, a terapia de radiofrequência e a estimulação de nervos periféricos. De todas estas técnicas, aquela que representa a estratégia mais eficaz e com menos complicações associadas, é a descompressão de nervos periféricos. Apesar da clara distinção entre as técnicas utilizadas, a descompressão nervosa tem sido indistintamente categorizada como semelhante a outros procedimentos menos estudados e com menos evidência científica relativamente à sua utilização. Esta situação leva à deturpação e subestimação da evidência clínica e anatómica que esta técnica tem vindo a ganhar nas últimas décadas, através dos vários ensaios clínicos realizados.(10)

A técnica de decompressão nervosa, consiste num procedimento realizado nos quatro pontos que se consideram ser os desencadeantes periféricos primários da enxaqueca (Fig.1). Estes são, então: o ponto desencadeante frontal (local I), que engloba os nervos supraorbital e supratroclear; o temporal (local II), que inclui o nervo zigomaticotemporal; o nasoseptal ou rinogénico (local III) e o nervo occipital maior (local IV).(10) Para além destes, têm sido estudados outros pontos menos frequentemente envolvidos na origem de episódios de enxaqueca, nomeadamente o nervo auriculotemporal (local V), o nervo occipital menor (local VI) e outros locais com terminações nervosas menores (Fig.1).(1,34) Todos estes pontos são considerados desencadeantes, uma vez que correspondem ao local onde a enxaqueca tem início e se instala. Nos locais I, II e IV, os ramos periféricos do nervo trigémeo estão associados aos possíveis locais de compressão, seja ela por músculos, vasos ou fáscia. No local III, pensa-se que nos pontos de contacto intranasal da mucosa e nos pontos de compressão, sejam libertados mediadores nociceptivos, que vão igualmente atuar a nível do sistema trigeminal.(3,20)



**Figura 1.** Locais desencadeantes da enxaqueca. Fonte:(35)

Guyuron et al. tentaram criar um algoritmo pela experiência que obtiveram com a realização de mais de 1000 cirurgias em pacientes que sofriam de enxaqueca. Este tem como objetivo detetar, precisamente, os locais desencadeantes da enxaqueca em cada paciente, de modo a otimizar as intervenções cirúrgicas realizadas nos diferentes centros.(21)

Para além deste algoritmo, Gfrerer e colaboradores tentaram igualmente otimizar a escolha dos candidatos aptos para a realização da cirurgia de decompressão nervosa, aconselhando a utilização pelos médicos assistentes da mnemónica **PAINS** (Fig.2). Esta consiste na *Pain point* – identificação dos locais desencadeantes com um dedo; *Appropriate symptoms* – reconhecimento do conjunto de sintomas que favorecem o diagnóstico; *Injectables improve pain* – verificação de uma melhoria sintomática pelo bloqueio nervoso com anestésico local durante uma crise, ou com a injeção de toxina botulínica A; *Neurologist confirmed diagnosis* – confirmação do diagnóstico por um neurologista e por fim *Sketch matching* – o esboço dos locais onde o doente sente mais intensamente a dor.(36)

Assim, o primeiro passo antes de se ponderar a utilização deste procedimento, deve ser a avaliação por um neurologista que possa confirmar o diagnóstico de enxaqueca, cefaleia ou

neuralgia occipital, excluindo outras causas de cefaleia provocada por patologias intracranianas, da medula ou lesões do plexo braquial.(36) É igualmente necessário verificar-se que não existe sucesso na eliminação dos sintomas, que os pacientes apresentam contraindicações ou não toleram os efeitos secundários provocados pelas terapêuticas mais conservadoras, nomeadamente o tratamento farmacológico e a evicção de fatores desencadeantes (estímulos sensitivos intensos, stress, perturbações do sono, consumo de álcool e/ou cafeína, etc.).(6,10,21–26) Ademais, os candidatos a este tipo de intervenção, devem ser indivíduos nos quais a enxaqueca provoque uma incapacidade significativa, que afeta notoriamente o seu quotidiano e qualidade de vida.(37)


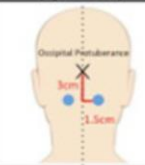


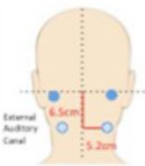








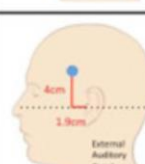





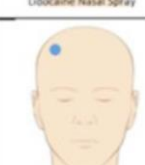

	Pain point	Appropriate symptoms	Injectables improve pain (injection sites)	Neurologist diagnosis	Sketch matching
Occipital- GON		<ul style="list-style-type: none"> <li>Pain starts 3.5cm caudal to occipital protuberance and 1.5cm from the midline</li> <li>Pain radiates to the forehead/ behind the eye</li> <li>h/o head/ neck trauma common</li> <li>Tight neck muscles</li> <li>Triggered by stress/ exercise/ heavy lifting</li> <li>Hot/ compresses/ pressure helps</li> <li>Doppler often identifiable at most tender spot</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>Migraine</li> <li>Occipital neuralgia</li> <li>Cervicogenic headache</li> </ul>	
Occipital- LON		<ul style="list-style-type: none"> <li>Pain starts more lateral then the GON</li> <li>Ear pain can occur</li> <li>Vertigo common</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>Migraine</li> <li>Occipital neuralgia</li> <li>Cervicogenic headache</li> </ul>	
Frontal- SON/STN		<ul style="list-style-type: none"> <li>Pain starts at or above the eyebrows</li> <li>Pain can radiate towards the temples</li> <li>Deep frown lines can be present</li> <li>Eyelid ptosis common</li> <li>Doppler signal often present at most tender site</li> <li>Hot/ cold compresses/ pressure helps</li> <li>Stress can trigger pain</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>Migraine</li> <li>Trigeminal neuralgia</li> </ul>	
Temporal- ZT		<ul style="list-style-type: none"> <li>Pain starts ~ 17mm lateral and 6mm cephalad to the lateral canthus</li> <li>h/o teeth grinding common</li> <li>Pain starts in the morning</li> <li>Temporalis/ masseter tender to touch</li> <li>Doppler signal often present</li> <li>Hot/ cold compresses/ pressure helps</li> <li>Stress can trigger pain</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>Migraine</li> <li>Trigeminal neuralgia</li> </ul>	
Temporal- AT		<ul style="list-style-type: none"> <li>Pain starts cephalad to the ZT</li> <li>Typically confined to the hair bearing area</li> <li>Oftentimes mistaken for temporomandibular joint disorders</li> <li>Doppler signal often present</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>Migraine</li> <li>Trigeminal neuralgia</li> </ul>	
Rhinogenic		<ul style="list-style-type: none"> <li>Pain starts behind the eye</li> <li>Pain is present in the morning and can wake patients up at night</li> <li>Weather/ allergies/ hormone changes influence pain</li> <li>On CT, deviated septum/ turbinate hypertrophy/ Haller's cell can be seen</li> <li>Rhinorrhea can occur</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>Migraine</li> <li>Sinus Headache</li> </ul>	
Nummular		<ul style="list-style-type: none"> <li>Pain occurs in a small area on the scalp</li> <li>Parietal location common, but can occur anywhere on the scalp</li> <li>Doppler signal can be detected</li> <li>Rhinorrhea can occur</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>Migraine</li> <li>Nummular headache</li> </ul>	

Figura 2. PAINS. Fonte:(36)

Posteriormente, é necessário questionar qual ou quais os locais exatos onde o paciente sente que a sua enxaqueca tem início, independentemente da área para onde a mesma irradia durante um episódio típico. Para este efeito, é pedido que os doentes apontem apenas com um dedo para estes locais. O paciente deve ser inquirido relativamente aos pontos indicados várias vezes e em diferentes ocasiões, de modo a assegurar a persistência dos desencadeantes e ao mesmo tempo garantir a certeza de ser essa a origem da sua cefaleia. Após a identificação consistente e precisa destes locais, é necessária a realização de uma anamnese e história clínica aprofundadas, questionando em pormenor quais os sintomas presentes em cada caso.(21)

Relativamente aos exames complementares de diagnóstico, a sua utilização deve ser baseada nas queixas dos doentes. Muitos dos nervos implicados na origem da enxaqueca podem ser comprimidos por artérias que se cruzam no seu trajeto. Como tal, os doentes podem descrever esta cefaleia como sendo pulsátil e latejante. Nestes casos, aquando da realização do exame físico, deve utilizar-se igualmente um Doppler portátil pela sua alta precisão na identificação do local exato onde estas artérias provocam a irritação do nervo.(21)

Este método tem comprovado a sua utilidade, sobretudo na identificação dos locais IV, V e VI. No local V, foi demonstrado que ocorre uma interseção entre o nervo auriculotemporal e a artéria temporal superficial em 34% dos pacientes(38). Já no local IV, o nervo occipital maior intersesta a artéria occipital em 54% dos indivíduos e no local VI, o nervo occipital menor intersesta ramos da artéria occipital em 55% dos indivíduos. A interseção destes nervos com as correspondentes artérias, permite localizar com uma maior precisão o local onde será necessário realizar a intervenção cirúrgica. Não obstante, o Doppler tem sido igualmente útil na deteção de pontos desencadeantes menos comuns na porção superior da região frontal, vértex e têmporas.(21)

Nos casos em que o paciente é avaliado durante um episódio agudo, pode ser feito um bloqueio do nervo em causa, permitindo assim confirmar se esse é o local desencadeante da enxaqueca. Nesta abordagem, o paciente deve apontar para o local onde apresenta a máxima dor e, aqui, são posteriormente injetados 2cc de ropivacaína. Se for obtido um alívio da enxaqueca em 5 a 10 minutos, é possível considerar de forma confiável que este local é a origem primária da dor do paciente.(21) Esta injeção inicial alivia a dor mais severa e pode revelar locais desencadeantes adicionais. Todos estes locais devem ser injetados até que o paciente deixe de sentir dor.(36)

O bloqueio nervoso, ao contrário da injeção de toxina botulínica, não é específico para a compressão dos nervos periféricos por nenhuma estrutura em particular. Como tal, através deste método, é possível identificar compressões nervosas por músculo, fáscia, osso ou artérias.(21) De salientar que, no entanto, este bloqueio pode não ser capaz de ultrapassar casos em que a irritação nervosa tenha ocorrido por longos períodos. Como tal, uma resposta negativa ao bloqueio nervoso, não exclui a possibilidade de se prosseguir com a intervenção cirúrgica.(36)

Quando o paciente não apresentar enxaqueca no momento da observação, pode ser realizado um bloqueio químico com a injeção de toxina botulínica tipo A. Este vai permitir

identificar quais os locais desencadeantes da enxaqueca e se os mesmos respondem à descompressão periférica. Na presença de um local desencadeante occipital, são injetadas 25 unidades Botox® em cada lado do músculo semiespinhal, perto da emergência do nervo grande occipital. No local desencadeante frontal, são injetadas 12,5 unidades Botox® na musculatura da glabella. Em situações de enxaqueca com origem no local desencadeante temporal, em cada lado do músculo temporal, perto do ponto onde emerge o nervo zigomaticotemporal, são injetadas 25 unidades Botox®. Se este procedimento falhar, deve recorrer-se ao bloqueio com o anestésico local e realizar-se um Doppler.(21)

#### **4.3.1. Ponto desencadeante frontal (local I)**

Relativamente à abordagem de cada local em concreto, o desencadeante frontal (local I) é o mais comumente abordado, por ser o causador primário da enxaqueca na maioria dos pacientes. Depreende-se que o seu papel enquanto desencadeante desta patologia seja pela compressão, neste local, dos nervos supraorbital e supratroclear, ramos da divisão oftálmica do nervo trigêmeo. Esta irritação é causada pelos músculos da glabella, vasos circundantes ou fáschia.(9)

Pacientes com este desencadeante referem sentir uma dor do tipo implosiva, com início na área supraorbital e que geralmente se manifesta à tarde. A atividade do músculo corrugador nestes doentes é normalmente intensa, o que leva ao desenvolvimento de linhas de expressão bastante marcadas. Outro sinal bastante característico, é que nestes pacientes, os pontos em que os nervos supraorbital e supratroclear emergem do músculo corrugador ou do forâmen supraorbital, causam dor ao toque. Para além disso, nas crises de dor ativa, os pacientes podem apresentar ptose palpebral ou do supracílio no lado afetado.(21)

Para o alívio destes sintomas, podem ser aplicadas compressas quentes ou frias e, se for feita pressão nestes locais antes da crise, a mesma pode retroceder. Para além da anamnese e exame físico, tem sido utilizada nestes casos a tomografia computadorizada na identificação dos possíveis pontos de compressão nervosa. Cortes sagitais e coronais dos seios perinasais podem mostrar três tipos de variações anatómicas, nomeadamente a presença de uma incisura frontal, de um forâmen frontal ou de um forâmen supraorbital por onde atravessa o nervo supratroclear. Este atravessa através de uma incisura frontal em 76% dos indivíduos e de um forâmen ósseo em 18%. Como tal, este exame de imagem pode ser particularmente útil na identificação de qual dos dois causa o ponto desencadeante frontal, sobretudo se este não responder à injeção da toxina botulínica.(21)

A intervenção cirúrgica neste local é realizada através de uma abordagem transpalpebral ou de uma abordagem endoscópica por pequenas incisões na linha de implantação capilar. Em ambas, o princípio de descompressão nervosa é o mesmo: é feita uma descompressão da unidade miofascial do músculo corrugador. Esta descompressão é conseguida através da recessão parcial do corrugador do supracílio ou através da recessão total do grupo de músculos da glabella, incluindo não só o corrugador do supracílio, como também o músculo depressor do supracílio e a

porção lateral do músculo prócero. Em 27% dos casos é observado um forâmen supraorbital ósseo e, nestes casos, é realizada uma foraminotomia para evitar a compressão futura.(10,39)

Na técnica transpalpebral, o procedimento cirúrgico é iniciado com uma incisão na prega tarsal superior, após a injeção de lidocaína com 1:100000 de epinefrina. De seguida, é realizada uma incisão no músculo orbicular ocular com um eletrocautério, sendo a disseção feita cefalicamente, num plano entre o músculo orbicular e o septo orbital, possibilitando a exposição dos músculos depressor do supracílio e corrugador. Inicialmente, é ressecado o músculo depressor do supracílio e, posteriormente, o músculo corrugador. A fásia ligada à incisura supraorbital é libertada e, de seguida, o músculo prócero é removido.(6,10) As artérias supraorbital e supratrocLEAR são cauterizadas e parte da artéria supratrocLEAR é removida. No caso de se verificar uma zona de compressão na incisura supraorbital esta é também libertada.(39)

Após a intervenção, para preencher o espaço deixado pelos músculos extraídos, um pequeno enxerto adiposo é retirado de um dos compartimentos adiposos da pálpebra superior (mais frequentemente o medial) e é colocado nesta área.(6,10) Este enxerto pode, igualmente, ser colhido da região abaixo da fásia temporal profunda, medialmente à porção superior do arco zigomático. Caso seja optado por uma intervenção transpalpebral, é possível colher o segmento redundante de tecido adiposo do compartimento nasal para formar este excerto. Em pacientes jovens ou em que o tecido adiposo do compartimento nasal não é suficiente, é possível colher gordura de outra zona corporal, como abdómen ou as coxas, que, após ser processada, é injetada no local onde se encontravam os músculos e na área glabellar.(39) A cirurgia é finalizada fechando a incisão na prega tarsal superior com uma sutura subcutânea.(6,10)

#### **4.3.2. Ponto desencadeante temporal (local II)**

A compressão do nervo zigomaticotemporal, ramo da divisão maxilar do nervo trigémeo, é a principal causa do local desencadeante temporal (local II). Tem sido proposto que esta irritação se deva à ação do músculo temporal e de vasos sanguíneos acompanhantes.(9,40) Neste caso, a dor é igualmente referida como sendo implosiva e como tendo origem na região temporal, onde o ramo zigomaticotemporal perfura a fásia temporal profunda. Quando o ramo posterior deste nervo é afetado, a dor é referida numa localização mais posterior pelos pacientes.(21) Esta cefaleia manifesta-se com dor à palpação na área temporal, ocorre normalmente de manhã, podendo até mesmo despertar o paciente, e pode associar-se a bruxismo ou a outra patologia da articulação temporomandibular.(21,39) A compressão manual ou o uso de compressas quentes ou frias nestes locais, se utilizados numa fase inicial, podem permitir que a dor não progrida.(21)

A intervenção cirúrgica neste local é semelhante à realizada no local I, é feita através de uma incisão transpalpebral ou por uma abordagem endoscópica. Na abordagem endoscópica são realizadas duas incisões com 1 a 5 cm a uma distância de cerca de 3,5 cm na linha de implantação capilar da zona temporal. Superficialmente à fásia temporal profunda, é iniciada a dissecação, e esta é mantida medialmente até à identificação do nervo e dos vasos desta zona.(39)

De seguida, é efetuada uma neurectomia segmentar do nervo zigomaticotemporal, abaixo da fáscia temporal, sendo removidos 3 cm do ramo zigomaticotemporal do nervo trigémeo. Como este nervo segue entre o músculo temporal e a margem orbital lateral, a neurectomia previne a compressão nervosa pelo músculo temporal. No ponto desencadeante temporal pode ser, igualmente, efetuada a descompressão do nervo pela ampliação do orifício onde o nervo emerge da fáscia e pela cauterização e secção dos vasos da região.(39) A realização de qualquer uma das técnicas demonstra resultados semelhantes. Para além disso, este nervo é frequentemente afetado nas cirurgias estéticas de rejuvenescimento facial e não têm sido documentadas repercussões clínicas associadas a este facto.(6,10,15)

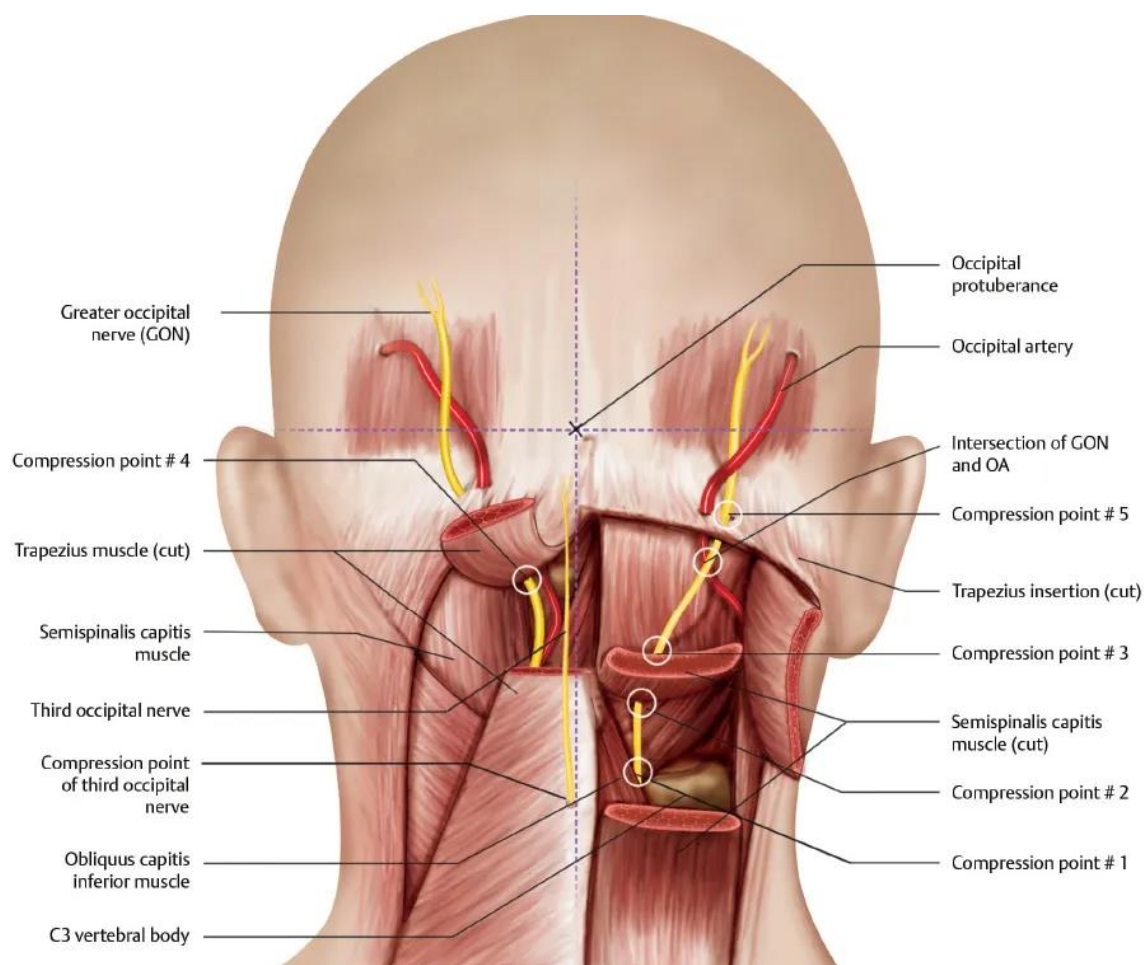
Pode ser ainda realizada a descompressão deste ponto através de uma incisão semelhante à utilizada na blefaroplastia superior ou de blefaroplastia inferior. Nesta situação a dissecção é realizada ao longo da margem orbital inferolateral sobre a fáscia temporal profunda, até à identificação de uma veia sentinela ou de um ramo do nervo zigomaticotemporal. Neste caso, o nervo pode ser descomprimido ou ressecado utilizando a mesma técnica descrita acima.(39)

Em alguns pacientes, é frequente existir uma associação entre o ponto desencadeante frontal e o temporal como pontos de partida para a enxaqueca. Como tal, nestes casos pode ser realizada uma abordagem endoscópica com uma incisão na linha de implantação capilar, onde é feita a remoção simultânea do ramo zigomaticotemporal do nervo trigémeo e do grupo de músculos da glabella.(6) Estes dois pontos podem também ser abordados simultaneamente, através de uma incisão de blefaroplastia na pálpebra superior ou na pálpebra inferior.(39)

### **4.3.3. Ponto desencadeante occipital (local IV)**

O ponto desencadeante occipital (local IV) é causado pela compressão do nervo occipital maior, ramo sensorial terminal do plexo dorsal do nervo cervical de C2, pelo músculo semiespinhal da cabeça, por fáscia ou pelo tronco principal e/ou ramos da artéria occipital(41). Na enxaqueca com início neste ponto, a dor é sentida na porção superior do pescoço e na região occipital, no ponto de passagem do nervo grande occipital pelo músculo semiespinhal. Pode, ainda, existir rigidez muscular nesta região. A dor pode ser desencadeada por exercício físico vigoroso ou por stress. Em casos particulares, existem antecedentes de lesão cervical ou entorse no pescoço, que contribuem para o quadro apresentado. Antes da dor se instalar, a compressão manual deste local pode parar o episódio.(21)

A abordagem do ponto IV, é feita através da descompressão completa do nervo occipital maior em seis pontos de compressão, que de proximal para distal são: 1- o tecido musculofascial que circunda o músculo oblíquo inferior da cabeça; 2- o epimísio subjacente ao semiespinhal ou o próprio músculo; 3- o local de saída do músculo semiespinhal; 4- o ponto de entrada para o túnel do trapézio; 5- a inserção na linha nugal e por fim 6- o local de contacto com a artéria occipital caso este exista (Fig.3).(36,42)



**Figura 3.** Pontos de compressão do nervo occipital maior. Fonte: (43)

A intervenção ocorre ao nível da região occipital, através de uma incisão vertical na linha média ou transversa de cerca de 4 a 5 cm. A descompressão deve ser, idealmente, proximal ao nível do músculo oblíquo inferior da cabeça. Um segmento de cerca de 1 cm de largura por 2,5 cm de comprimento do músculo semiespinal da cabeça é removido medialmente ao nervo occipital maior, e um enxerto adiposo é colocado entre o nervo occipital maior e o músculo de modo a prevenir uma possível compressão futura.(6,10,44) Se durante o procedimento for identificado o nervo occipital terceiro, este é também removido ou descomprimido.(36)

#### **4.3.4. Ponto desencadeante nasoseptal (local III)**

O local desencadeante nasoseptal (local III), ocorre devido a anomalias intranasais que levam ao contacto entre o septo e os cornetos nasais. Estas anomalias podem ser desvios do septo, hipertrofia dos cornetos nasais, esporões septais, cornetos nasais paradoxais, concha bolhosa, células de Haller ou inflamação dos seios nasais. A presença de qualquer uma delas leva à criação de pontos de contacto anómalos na cavidade nasal, que contribuem para a irritação dos ramos terminais do nervo trigêmeo presentes nesta cavidade. Este fenómeno vai levar à libertação de

neuropéptidos, que devido à diminuição do limiar de ativação dos nociceptores, desencadeiam a dor que culmina na enxaqueca. Por outro lado, este mecanismo faz com que seja mais provável as terapêuticas convencionais falharem, uma vez que a sua atuação é sobretudo a nível central e não periférico.(6,9,10,21,39)

A dor é descrita na anamnese como sendo do tipo explosivo, com origem na parte posterior do globo ocular e com início de manhã. Esta pode acordar o paciente durante a noite e a adoção de uma posição ortostática pode reduzir a cefaleia. O uso de descongestionantes nasais ao reduzir o edema das estruturas envolvidas, também permite aliviar os sintomas experienciados. Por outro lado, situações que causem o ingurgitamento dos cornetos nasais e por sua vez levem ao contacto entre estes e o septo, podem desencadear este tipo de enxaqueca. Estes fenómenos podem ser a diminuição da pressão atmosférica, alterações meteorológicas, alergias, mudanças hormonais, como no caso do ciclo menstrual e a posição de supino. No diagnóstico deste local, é particularmente útil realizar-se uma tomografia computadorizada, de modo a pesquisar a presença dos pontos de contacto referidos. Este achado aliado a uma história clínica e um exame físico pormenorizados, permite a identificação precisa de quais os locais a abordar pelos cirurgiões.(21,39)

Para a eliminação deste local desencadeante, o procedimento realizado visa intervir nas anomalias intranasais que dão origem aos pontos de contacto. Assim, os doentes são submetidos a uma septoplastia associada ou não a uma turbinectomia (inferior, média ou superior), consoante a anomalia presente.(6,9,10,21) A abordagem pode ser iniciada com uma rinoplastia aberta ou fechada. A rinoplastia aberta é preferida pela maior facilidade no acesso às estruturas septais profundas. No entanto, pode ser somente realizada uma incisão de Killian ou uma hemitransfixação para a septoplastia.(39) Na turbinectomia, caso esta seja necessária, os cornetos podem ser reduzidos ou fraturados com o cuidado de evitar a síndrome de nariz vazio.(36)

#### **4.3.5. Ponto desencadeante auriculotemporal (local V)**

O local desencadeante V surge devido à compressão ou irritação do nervo auriculotemporal pelos ramos da artéria temporal superficial. A dor associada a este ponto desencadeante é descrita como sendo do tipo pontada. Pedindo ao paciente que aponte na região temporal o local exato onde a enxaqueca tem início, permite distinguir com um bom grau de segurança este local do desencadeante zigomaticotemporal. O local III é referido numa zona mais posterior, enquanto o local V, se encontra mais próximo do pavilhão auricular. Para além disso, uma história clínica detalhada com uma descrição correta dos sintomas, permite a distinção entre os diferentes ramos do nervo que podem estar afetados.(39)

Quando a dor tem uma origem próxima do hélix do pavilhão auricular, a porção principal do nervo é a mais provavelmente irritada pela artéria temporal superficial. Se, por outro lado, o paciente aponta para uma origem mais próxima da linha anterior de implantação capilar, o ramo

anterior do nervo auriculotemporal é a porção que deve estar afetada.(9) Após o exame físico e anamnese, deve ser realizado um Doppler vascular na região identificada pelo paciente.(39)

A abordagem do local desencadeante auriculotemporal é realizada de acordo com a caracterização feita pelo paciente. Quando o mesmo consegue localizar a dor máxima num único ponto, pode ser feita uma ressecção ou laqueação do feixe neurovascular desse local. Nos casos em que o paciente refere múltiplos pontos dolorosos ao longo do trajeto do nervo, e todos eles apresentam um sinal de Doppler positivo, pode ser necessário realizar uma neurectomia do troço principal do nervo auriculotemporal e da artéria temporal superficial, próximo da sua raiz helicoidal. Para além disso, se a dor que o paciente descreve ocorre após uma descompressão primária ou se a dor for mal localizada, esta neurectomia deve ser igualmente realizada. O procedimento é efetuado através de uma cirurgia aberta e pode ser realizado com recurso a anestesia local.(36) Durante a intervenção, a linha de implantação capilar na zona da patilha é igualmente elevada, de modo a colocar em suspensão o sistema músculo-aponevrótico superficial, o que permite eliminar ou reduzir a dor que é desencadeada nesta região.(39)

#### **4.3.6. Ponto desencadeante occipital menor (local VI)**

A irritação do nervo occipital menor por porções de fáscia ou por vasos circunjacentes, leva ao surgimento do local desencadeante VI. Neste caso, a dor tem início perto do pavilhão auricular, próximo da linha occipital de implantação capilar.(21) A localização anatómica do nervo occipital menor é bastante variável, sendo necessário pedir ao doente que aponte para o local onde sente a dor máxima durante os episódios de enxaqueca. Tal como nos outros locais, pode recorrer-se ao Doppler para avaliar o envolvimento vascular.(36,45)

O procedimento começa com a realização de uma incisão transversa ou vertical, de cerca de 2 cm, diretamente na área apontada pelo paciente. O nervo e possíveis vasos adjacentes são identificados, após atravessarem a fáscia do trapézio. Ao longo deste trajeto, se forem identificados outros vasos sanguíneos, os mesmos são cauterizados ou laqueados.(36) Pode ser feita igualmente a avulsão, secção ou neurotização do nervo e a descompressão simultânea da fáscia ao longo do trajeto nervoso, evitando assim a sua remoção.(35,36)

#### **4.3.7. Ponto desencadeante numular (local VII)**

Existe ainda outro tipo de local desencadeante menos frequente, o numular (local VII). Este não é referente a uma localização específica, mas sim a um conjunto de pontos na região craniana que não coincidem com os desencadeantes já descritos, mas que estão na origem da enxaqueca. A dor sentida pode localizar-se em qualquer região do couro cabeludo, mas encontra-se mais frequentemente associada à região parietal.(36)

A irritação nervosa é causada geralmente por compressões vasculares, como tal, durante o exame físico, é pedido aos pacientes que apontem para a área onde sentem dor. Este local é seguidamente avaliado por um Doppler portátil, para verificar se existe de facto envolvimento vascular. Para confirmar o ponto de compressão, deve ser feito ainda um bloqueio nervoso ou a injeção de toxina botulínica A no local apontado pelo paciente.(12,36) De seguida, é administrada anestesia local e é realizada uma incisão de cerca de 1 cm na zona identificada. Quando é localizado o vaso que causa a compressão, este é cauterizado ou laqueado. Se forem identificados nervos em associação ao vaso, os mesmos são também removidos.(36)

Geralmente os nervos de maiores dimensões, como é o caso do nervo occipital maior, o nervo supratroclear e o nervo supraorbital, são sujeitos à descompressão nervosa acima referida. No entanto, se os candidatos à cirurgia apresentarem sintomas com uma longa evolução ou se existir lesão direta no nervo ou um neuroma, esta técnica pode não ser suficiente para o alívio dos sintomas. Assim, se a descompressão falhar, pode ser ponderada a neurotomia ou neurectomia.(36)

Independentemente do local desencadeante, a recuperação do doente vai em grande parte depender do número de pontos intervencionados. Quanto mais locais abordados, mais prolongado será o período de recuperação. Em procedimentos que são realizados sob anestesia local, como é o caso da abordagem do local V, VI e VII, os pacientes podem regressar à sua rotina no dia seguinte à intervenção. Nos restantes pontos, se a cirurgia for realizada em regime de ambulatório, os pacientes podem retomar as atividades ligeiras passada uma semana, e voltar à rotina normal três semanas após a cirurgia.(36)

Relativamente aos efeitos adversos, imediatamente após a cirurgia pode ser referida enxaqueca, sendo que esta é temporária e resolve rapidamente. Durante o pós-operatório, pode ocorrer igualmente uma dor aguda, sendo a mesma também transitória. Até um ano após o procedimento, os pacientes podem experienciar parestesias e hipostesia/anestesia no local em que foi efetuada a descompressão e estas acabam por resolver. Se, no entanto, for realizada a avulsão ou secção dos nervos, estas parestesias e a hipostesia/anestesia podem ser permanentes. Na abordagem do desencadeante frontal, é comum ocorrer edema e equimose local, que resolvem passado algumas semanas. A cicatriz formada após a cirurgia, independentemente do local desencadeante, é discreta e funde-se com as linhas de implantação capilar. Outras complicações como alopecia, hemorragias, infeções e problemas de cicatrização, podem ocorrer, mas são extremamente raras.(36)

#### **4.3.8. Evidência clínica**

Grande parte da evidência sobre a eficácia do tratamento cirúrgico na enxaqueca tem sido publicada por Guyuron, o autor que sugeriu pela primeira vez este conceito. No entanto, mais de 40 estudos foram já publicados por grupos de oito centros diferentes a nível mundial, incluindo

os EUA, a Europa e a Ásia. Todos eles têm demonstrado resultados positivos com esta intervenção, atingindo taxas de sucesso entre os 68 e os 95%.<sup>(35)</sup>

O primeiro estudo sobre o tema foi realizado em 2000. Este consistiu na distribuição de questionários a 314 pacientes que tinham sido submetidos à cirurgia de rejuvenescimento facial, através da recessão do músculo corrugador do supracílio. Verificou-se que, dos 39 pacientes que apresentavam enxaqueca antes da intervenção cirúrgica, 31 notaram uma melhoria ou até mesmo eliminação total dos sintomas apresentados. Este trabalho demonstrou uma taxa de resultados positivos em 79,5% dos pacientes submetidos ao procedimento ( $p < 0,0001$ ), tornando-o o primeiro estudo a comprovar uma forte correlação entre a remoção do músculo corrugador do supracílio e a eliminação ou melhoria significativa deste tipo de cefaleia.<sup>(33)</sup>

Devido aos resultados promissores obtidos através deste estudo, foi efetuado um ensaio prospetivo pelo mesmo grupo em 2002, de modo a confirmar os mesmos. Neste, os pacientes eram submetidos à injeção de toxina botulínica A e, caso respondessem ao tratamento eram encaminhados para o procedimento cirúrgico. Dos 29 pacientes selecionados, 24 tiveram uma resposta positiva à toxina e, destes, 22 realizaram a cirurgia de remoção do músculo corrugador com ou sem a secção do ramo zigomaticotemporal do nervo trigémeo. No pós-operatório, 10 destes pacientes, reportaram uma eliminação total da enxaqueca e 11 notaram uma melhoria considerável, o que correspondeu a uma eficácia de 95,5%.<sup>(46)</sup>

Com base no trabalho pioneiro de Guyuron,<sup>(33)</sup> Dirnberger e Becker foram os primeiros a almejar reproduzir os resultados promissores previamente obtidos. Assim, os autores realizaram um estudo de coorte prospetivo, onde selecionaram 60 pacientes. Estes tinham sido intervencionados entre junho de 2001 e junho de 2002 e, posteriormente, seguidos durante um período de 6 a 18 meses. Os pacientes foram divididos em 3 grupos distintos, com base na severidade dos sintomas que apresentavam. O grupo A tinha episódios de enxaqueca até 4 dias por mês e o grupo B de 5 a 14 dias. No grupo C foram incluídos aqueles com mais de 15 dias de enxaqueca por mês, os que tinham evidência de abuso de medicação e os que apresentavam cefaleia devido à terapêutica farmacológica utilizada. O procedimento realizado foi a recessão total ou parcial do músculo corrugador e depressor do supracílio em ambos os lados.<sup>(47)</sup>

Os resultados obtidos revelaram que, dos 60 pacientes, 17 referiram uma eliminação total da enxaqueca, 24 sentiram uma melhoria significativa e 19 obtiveram uma melhoria mínima ou não verificaram alterações. A divisão em 3 grupos permitiu ainda concluir que os pacientes com enxaqueca ligeira (grupo A e B), tinham uma maior probabilidade de reportar melhoria ou total eliminação dos sintomas, do que os pacientes com enxaqueca severa ou com outras condições associadas (grupo C). Relativamente aos efeitos secundários verificados neste ensaio, o mais comum foi a parestesia temporária da região frontal, que resolveu espontaneamente em todos os pacientes passados 3 a 9 meses. Este ensaio clínico permitiu, pela primeira vez, demonstrar a reprodutibilidade dos resultados obtidos em 2000 por Guyuron e abrir portas para que mais estudos pudessem ser desenvolvidos para comprovar a utilidade deste tipo de procedimento.<sup>(47)</sup>

Depois deste, Guyuron et al. conduziram um novo estudo prospetivo onde foram selecionados 125 indivíduos que sofriam de enxaqueca. Neste, o grupo de estudo foi submetido ao procedimento cirúrgico (100 indivíduos), e o grupo controlo não realizou a cirurgia (25 indivíduos). Nos pacientes do grupo de tratamento, o ponto desencadeante da sua enxaqueca era pesquisado através da injeção de toxina botulínica A. Em 89 doentes ocorreu uma resposta positiva à mesma e, como tal, passadas quatro semanas, estes foram submetidos à intervenção cirúrgica. Foi feito um seguimento de 396 dias, tendo sido feita uma reavaliação no primeiro mês do pós-operatório e aos 12 meses. Durante este período, 82 pacientes, o que corresponde a um total de 92%, demonstraram uma redução de pelo menos 50% na frequência, duração ou intensidade da sua enxaqueca ( $p < 0,0001$ ), sendo que 31 sujeitos afirmaram que esta foi completamente eliminada e 51 referiram uma melhoria significativa. Em contrapartida, nenhum dos pacientes no grupo controlo experienciou eliminação completa da enxaqueca, e apenas 3 referiram uma melhoria de mais de 50% nos seus sintomas ( $p < 0,0001$ ).<sup>(15)</sup>

Para além de contribuir para a fundamentação de uma base científica que justifique a utilização desta técnica, o presente estudo permitiu também reforçar outro dos aspetos inerentes à intervenção cirúrgica, nomeadamente a sua custo-efetividade. O custo médio anual no tratamento da enxaqueca antes dos pacientes realizarem este estudo era de 7612\$, o que foi drasticamente reduzido para 925\$ no grupo que foi submetido ao procedimento cirúrgico. Por outro lado, apesar de se ter verificado uma redução no grupo de controlo, esta não foi tão substancial, tendo passado a representar um custo de 5530\$ ( $p < 0,0001$ ). Para além disso, com este estudo foi também possível verificar um aumento da produtividade no grupo sujeito à intervenção. Antes da realização da cirurgia, o número médio mensal de dias de trabalho perdidos eram de 4,41, o que passou para 1,2 após o procedimento. Todavia, no grupo controlo este número manteve-se semelhante: 4,40 ( $p < 0,003$ ).<sup>(15)</sup>

Relativamente aos efeitos secundários apresentados neste estudo, estes ocorreram sobretudo nos pacientes que realizaram a cirurgia no local desencadeante nasoseptal. Secura nasal temporária (19,4%), rinorreia (17,7%) e recorrência ligeira do desvio septal (12,9%) foram os mais comuns. Os restantes efeitos adversos mais prevalentes foram: prurido intenso (8,8%) e alopecia ligeira (6,3%), sendo verificados no grupo submetido à descompressão do desencadeante frontal.<sup>(15)</sup>

De modo a comprovar a eficácia dos resultados obtidos a longo prazo, os pacientes selecionados para este estudo foram posteriormente seguidos durante 5 anos. Mais uma vez, foram obtidos resultados positivos com o grupo sujeito ao procedimento cirúrgico, sendo que dos 100 pacientes deste grupo, 79 mantiveram o seguimento ao longo dos 5 anos e, destes, 61 continuaram a verificar um resultado satisfatório com a cirurgia. Vinte pacientes (29%) referiram uma eliminação completa da enxaqueca, 41 (59%) denotaram uma melhoria significativa e 8 (12%) não experienciaram uma mudança considerável. No entanto, em todas as variáveis avaliadas neste estudo, foi verificada uma melhoria valorizável nos cinco anos de seguimento ( $p < 0,0001$ ).<sup>(30)</sup> Este trabalho foi igualmente relevante para combater as dúvidas de muitos doentes que, apesar de terem interesse na realização do procedimento, não predispunham de

literatura com dados robustos relativamente à longevidade dos resultados com as técnicas utilizadas.(48)

Poggi e colaboradores, voltaram a demonstrar a reprodutibilidade dos resultados obtidos com a descompressão nervosa em 2008. Para a realização deste estudo retrospectivo, o grupo de trabalho selecionou 18 pacientes diagnosticados com enxaqueca. Após a identificação do local desencadeante da mesma com a injeção de toxina botulínica A, os pacientes foram submetidos à descompressão do seu ponto desencadeante por um único cirurgião, e foram posteriormente seguidos por um período de 6 a 41 meses.(49)

Através da análise global dos resultados obtidos neste estudo, foi possível verificar que os episódios de enxaqueca mensais, bem como a sua intensidade, reduziram substancialmente. As crises passaram de uma média de 12 por mês, para cerca de 1,3 imediatamente após a cirurgia ( $p=0,0001$ ). Este valor, 30 dias depois da intervenção, passou a ser 3,7 ( $p=0,0005$ ) continuando, no entanto, a representar uma redução significativa. Para além disso, 3 dos pacientes estudados negaram ter voltado a experienciar sintomas de enxaqueca, 9 referiram uma redução de pelo menos 75% na sua duração, frequência ou intensidade, 4 sentiram uma melhoria de 50% a 75% e 2 uma melhoria ligeira de menos de 50%. Dos doentes intervencionados, nenhum referiu manter um quadro inalterado depois da cirurgia ou agravamento sintomático.(49)

Ademais, foi ainda possível verificar que 7 pacientes (39% do grupo) deixaram de necessitar de qualquer tipo de medicação para o alívio dos seus sintomas. Dos 11 restantes, cerca de 5 doentes passaram a necessitar de menos de metade dos fármacos, que utilizavam antes da cirurgia, para o alívio da enxaqueca. Todos os pacientes afirmaram que voltariam a realizar esta intervenção, pela melhoria sentida na sua qualidade de vida após a mesma. Dos 18 pacientes analisados, 12 sentiram ainda que a cirurgia permitiu um maior alívio sintomático, do que a injeção de toxina botulínica inicial. Relativamente aos efeitos adversos observados, estes apenas foram referidos por 2 pacientes, sendo sobretudo prurido, parestesias e alopecia no local da cicatriz. Com estes investigadores foi possível, mais uma vez, confirmar a eficácia anteriormente descrita da intervenção cirúrgica da enxaqueca.(49)

Em 2011, Janis et al. realizaram um estudo semelhante e, com este, voltaram novamente a comprovar a teoria da origem periférica da enxaqueca, e a eficácia da descompressão de pontos desencadeantes no seu alívio sintomático. O grupo realizou um novo estudo retrospectivo com base em 24 pacientes, seguidos durante um período de cerca de 661 dias. Estes foram devidamente diagnosticados com enxaqueca e os pontos desencadeantes da mesma (frontal, temporal e/ou occipital), foram identificados através da injeção de toxina botulínica. O ponto rinogénico foi identificado através da aplicação de descongestionantes nasais, de um exame intranasal e de exames de imagem (TC).(50)

Dos pacientes intervencionados, 19 (79,2%) obtiveram uma melhoria sintomática média de cerca de 96,9%. Destes, 2 obtiveram eliminação total da enxaqueca e 17 uma melhoria significativa. Neste ensaio, voltou a observar-se que em 7 pacientes após a intervenção cirúrgica, a medicação usada para a enxaqueca teve efeito mais rapidamente, e/ou com uma necessidade de

doses menores. Além disso, 2 dos doentes não voltaram a necessitar de medicação para alívio sintomático e em 3 ocorreu uma diminuição nas náuseas associadas às crises.(50)

Relativamente aos efeitos adversos observados, foram referidas pelos doentes parestesias no local da intervenção, com uma duração média de 163 dias. Dos 24 pacientes, 11 experienciaram também alopecia ligeira no local da incisão, que acabou por resolver em 5 indivíduos. Assim, analisando todos os resultados obtidos, mesmo contabilizando os 5 pacientes que não responderam ao procedimento ou apresentaram um resultado no *Migraine Headache Index* próximo dos valores antes da cirurgia, continuou a verificar-se uma melhoria média global de 78,2%. Este resultado reforçou a reprodutibilidade do tratamento cirúrgico na enxaqueca e contribuiu para aumentar ainda mais a credibilidade da teoria dos desencadeantes periféricos da mesma.(50)

Como podemos concluir, os resultados obtidos não só nestes, como em muitos outros estudos, revelaram as vantagens que a intervenção cirúrgica da enxaqueca pode ter, se incorporada na prática clínica. Porém, alguns autores continuam a afirmar que as amostras estudadas eram demasiado pequenas e que os efeitos produzidos seriam provavelmente devido ao efeito placebo e não ao procedimento em si.(3)

Para desmentir estas críticas, foi realizado um ensaio randomizado simples-cego, onde para cada local desencadeante a ser intervencionado (frontal, temporal e occipital), foram criados 2 grupos. Num dos grupos seria realizado o procedimento e no outro não. A distribuição dos pacientes pelos grupos foi aleatória, tendo sido alocados 26 pacientes para o grupo controlo e 49 para o grupo intervencionado. Dos indivíduos do grupo de controlo, apenas 1 referiu eliminação completa dos seus sintomas ( $p < 0,0001$ ) e 15 reportaram uma melhoria de pelo menos 50% ( $p < 0,05$ ). Por outro lado, dos pacientes que foram sujeitos à cirurgia de descompressão, 41 obtiveram uma melhoria de pelo menos 50% ( $p < 0,05$ ), sendo que em 28 ocorreu uma eliminação completa ( $p < 0,0001$ ). Neste ensaio, as complicações cirúrgicas reportadas foram mais uma vez mínimas, sendo a mais prevalente a depressão na região das têmporas, em pacientes sujeitos à intervenção do ponto desencadeante temporal.(3)

A cirurgia da enxaqueca continuou a representar um tema controverso ao longo dos anos, o que levou Gfrerer e os seus colaboradores a conduzirem um novo estudo. Neste, os investigadores incluíram pacientes que realizaram a abordagem cirúrgica entre janeiro de 2014 e janeiro de 2016. Com os resultados obtidos, foi possível concluir que ocorria uma distribuição binária nos pacientes submetidos à intervenção.(12)

Os 85 participantes preencheram um *Migraine Headache Index* antes de realizarem a cirurgia, 3 e 12 meses depois da mesma. Mais uma vez foi obtido um elevado número de resultados positivos, com 68 pacientes (82%) a reportar uma melhoria de pelo menos 50% e apenas 15 (18%) com uma melhoria de menos de 50%. Ao distribuir-se os resultados em três grupos, um primeiro com pacientes em que a resposta foi de  $\leq 5\%$ ; um segundo com aqueles que obtiveram uma resposta de  $\geq 80\%$  e um grupo intermédio com melhorias de  $>5\%$  a  $<80\%$ , foi possível verificar

que 83% dos pacientes ou apresentavam uma melhoria de  $\leq 5\%$  ou de  $\geq 80\%$  e que apenas 17% se encontravam num grupo intermédio. Uma melhoria de  $\geq 80\%$  foi verificada em 69% dos pacientes e apenas 14% obtiveram  $\leq 5\%$  de resultados positivos.(12)

Esta distribuição binária ajuda a sustentar o facto de que a cirurgia da enxaqueca é, de facto, eficaz se os pacientes forem corretamente selecionados, e que a etiologia da enxaqueca é menos complexa do que os críticos consideram.(12)

Passados 2 anos, em Taiwan, um novo grupo de cirurgiões com interesse nesta técnica, publicou um artigo onde descreveu os resultados obtidos com os pacientes submetidos a este procedimento no seu serviço. Neste, foram selecionados 9 indivíduos com o diagnóstico de enxaqueca occipital simples, e posteriormente submetidos à cirurgia de descompressão deste ponto, entre junho de 2014 e fevereiro de 2015. O procedimento consistiu na neurólise do nervo occipital maior e a mesma foi efetuada sob anestesia geral. Durante o pós-operatório, os pacientes foram reavaliados passadas 2,4,6 e 8 semanas, através do preenchimento de questionários. Após a descompressão do nervo occipital maior, a resolução completa de sintomas foi referida por 2 dos 9 pacientes. Este resultado implicou que os doentes tivessem deixado de sentir a necessidade de recorrer a medicação analgésica nos períodos de crises.(51) No extremo oposto, apenas 1 paciente do grupo não apresentou qualquer tipo de resposta à intervenção. Nos restantes indivíduos estudados, a necessidade de recorrer a medicação para o alívio da enxaqueca, sofreu uma redução de mais de 50%. A nível global, foi obtida uma taxa de resultados positivos superior a 90%, com uma eficácia de cerca de 88,8%.(51)

Estudos publicados mais recentemente, continuam a comprovar o sucesso da intervenção cirúrgica da enxaqueca. Em 2021, Alizadeh e colaboradores publicaram um estudo de coorte retrospectivo referente a pacientes submetidos à descompressão nervosa dos seus pontos desencadeantes, entre abril de 2010 e abril de 2020. Estes tiveram como objetivo avaliar se existia uma melhoria clínica da enxaqueca após um ano de seguimento. Ao contrário dos trabalhos anteriormente publicados, a definição de melhoria neste estudo baseou-se em não voltar a existir a necessidade de os pacientes recorrerem a medicação para alívio sintomático. A definição de falha, por sua vez, seria a persistência de sintomas após 1 ano, com necessidade de recorrer a medicação para cessar os episódios de enxaqueca. Os resultados obtidos permitiram concluir que, dos 153 pacientes, 129 experienciaram melhoria e em 24 ocorreu falha no tratamento.(52)

Para além disso, verificou-se também que no grupo em que ocorreu melhoria clínica, a utilização de uma matriz dérmica acelular na reconstrução do nervo intervencionado, era mais prevalente. A matriz dérmica acelular é um aloenxerto de derme acelular, processado a partir de pele colhida em bancos de tecidos, e utilizada em diversos procedimentos de cirurgia plástica e reconstrutiva. Esta matriz, é igualmente utilizada para formar o conduto envolvente de nervos danificados em vários locais do corpo, o que permite reduzir a dor neuropática a si associada. O sucesso da sua utilização, deve-se sobretudo à prevenção da formação de adesões cicatriciais em volta dos nervos, pelo aumento do revestimento entre estes e o tecido circundante. Este processo

permite não só diminuir a estimulação, como evita a possível compressão nervosa. Os resultados obtidos com este estudo, demonstraram que o recurso a esta matriz, pode contribuir para a obtenção de melhores resultados na cirurgia de descompressão nervosa dos pontos desencadeantes e, como tal, abrir precedentes para a sua utilização em trabalhos futuros, de modo a aperfeiçoar os procedimentos da cirurgia da enxaqueca.(52)

A enxaqueca é uma condição largamente distribuída pelos diferentes grupos etários. No entanto, tal como mencionado, a primeira linha na abordagem desta patologia, o tratamento farmacológico, impede a sua utilização em grupos específicos, como é o caso da população pediátrica. Deste modo, Guyuron e colaboradores realizaram uma revisão retrospectiva em 14 pacientes com menos de 18 anos com enxaqueca crónica. Estas crianças foram posteriormente submetidas ao tratamento cirúrgico pelo autor principal.(9)

Após um seguimento de 1 ano, a maioria destes pacientes alcançou resultados positivos com a intervenção. Cinco obtiveram uma resolução completa da sua enxaqueca e 1 verificou uma melhoria na severidade e duração dos seus sintomas. Outro aspeto positivo verificado com este trabalho, foi a ausência de complicações intra e pós-operatórias. Os resultados obtidos demonstram que, tal como nos ensaios clínicos realizados em adultos, a população pediátrica refratária ao tratamento médico, ou nos casos em que este não é possível, pode igualmente beneficiar da abordagem cirúrgica. Este estudo foi realizado com uma pequena amostra, mas, no entanto, abriu precedentes para se estudar a possibilidade de esta técnica poder ser vantajosa também em crianças e adolescentes selecionados.(9)

Os estudos apresentados comprovam a exequibilidade e os resultados satisfatórios globais obtidos com a intervenção cirúrgica da enxaqueca. Para além disso, têm sido estudadas as diferentes técnicas utilizadas em cada ponto desencadeante, de modo a alcançar o melhor resultado possível para os doentes.

Como tal, Gfrerer e colaboradores analisaram se a realização de uma abordagem não endoscópica dos pontos desencadeantes, poderia contribuir para a ausência de resposta à descompressão nervosa verificada em alguns pacientes. A abordagem endoscópica é utilizada como método de eleição em alguns centros, para aceder aos pontos desencadeantes. Esta técnica permite obter resultados semelhantes às restantes utilizadas. Porém, a intervenção por via endoscópica apresenta algumas desvantagens, nomeadamente o facto de ser operador dependente, a dificuldade da sua utilização em pacientes com uma anatomia mais complexa e não poder ser utilizada em centros com um acesso limitado a endoscópios.(53)

Para avaliar se a resposta era semelhante com uma abordagem endoscópica ou não endoscópica, este grupo de investigadores selecionou 35 pacientes. Estes foram submetidos à cirurgia de descompressão do local desencadeante frontal, temporal e/ou occipital. Os indivíduos realizaram um questionário pré-operatório e foram reavaliados novamente 1 ano após a intervenção. Os resultados obtidos, tal como os anteriormente referidos, demonstraram uma elevada taxa de respostas positivas. O que correspondeu a um total de 90,7%, sendo que dos 35

pacientes, 20 obtiveram uma eliminação total da sua enxaqueca, 8 referiram uma melhoria de mais de 80%, 11 alcançaram uma resolução entre 50 e 80% e em 4 não ocorreu uma melhoria significativa.(53)

A frequência das crises de enxaqueca, bem como a sua duração e intensidade, melhoraram significativamente ( $p < 0,01$ ). Verificou-se igualmente uma alteração positiva nos valores obtidos no *Migraine Headache Index* após os 12 meses de seguimento. Relativamente aos efeitos adversos após a intervenção, todos os pacientes apresentaram uma parestesia temporária na região abordada. Dois doentes referiram parestesias na região occipital que durou cerca de 1 ano, 2 experienciaram prurido intenso após a cirurgia e 1 doente desenvolveu uma cicatriz hipertrófica no local da incisão.(53)

Após a análise deste ensaio clínico, podemos confirmar mais uma vez que independentemente do tipo de abordagem realizada, a descompressão de nervos periféricos é uma técnica com resultados positivos na cessação da enxaqueca. Tal como afirmado por outros autores, não é necessário recorrer a técnicas endoscópicas para obter o efeito terapêutico desejado. Na tentativa de continuar a garantir o êxito da intervenção cirúrgica e permitir difundir o seu uso, pode ser preconizada a utilização destas técnicas por cirurgiões menos experientes, uma vez que estas não são operador dependentes.(53)

À semelhança deste trabalho, Peled em 2016 publicou um artigo sobre a sua experiência com a intervenção cirúrgica na enxaqueca. O seu objetivo foi verificar se existia alguma diferença a nível da eficácia do procedimento, caso o mesmo fosse realizado através uma abordagem temporal anterior, ao invés das abordagens usualmente utilizadas (endoscópica e extensão lateral da incisão transpalpebral). As abordagens clássicas, apesar de deixarem cicatrizes mais discretas, requerem uma maior experiência do profissional que as executa. Isto ocorre uma vez que é feita uma manipulação nervosa delicada com recurso a instrumentos longos, para aceder ao nervo zigomaticotemporal. Para além disso, com esta é necessário intervir numa área relativamente grande se os pacientes apresentarem desencadeantes bilaterais.(54)

Neste estudo foram selecionados 19 pacientes. Estes indivíduos foram submetidos à abordagem do nervo zigomaticotemporal por descompressão ou neurectomia. Foi efetuada uma incisão de 5 a 7mm posterior à linha temporal de implantação capilar, e os tecidos em direção à fáscia temporal profunda foram dissecados. De seguida, um plano suprafascial foi elevado em direção ao canto lateral do olho. Ao contrário do procedimento habitualmente descrito, através desta abordagem, a intervenção pode ser realizada superficialmente à fáscia temporal profunda, evitando assim a lesão dos ramos do nervo facial frontal.(54)

Com esta abordagem, foi possível aceder diretamente ao nervo para examinar melhor a sua anatomia e morfologia antes de realizar a descompressão. Para além disso, a realização deste tipo de incisão permitiu, ao contrário das restantes, o acesso simultâneo ao nervo auriculotemporal, caso este necessite de ser intervencionado. O seguimento dos doentes estudados foi feito durante um período de 23 meses. Durante este tempo, 16 dos 19 pacientes

apresentaram uma redução de pelo menos 50% dos seus sintomas, 7 referiram uma resolução completa dos mesmos e em 3 a redução foi de menos de 50%.(54)

Este trabalho, para além de comprovar novamente que a intervenção cirúrgica da enxaqueca apresenta resultados satisfatórios, demonstrou ainda que o acesso ao nervo zigomaticotemporal, através da linha temporal de implantação capilar, é uma abordagem em si segura e eficaz. Não ocorreram lesões nervosas permanentes ou alterações na cicatrização, e as desvantagens associadas à técnica endoscópica e à extensão lateral da incisão transpalpebral foram minimizadas. Ao mesmo tempo, esta técnica fornece a possibilidade de cirurgias menos experientes nas abordagens clássicas, realizarem a cirurgia de descompressão nos seus pacientes, com resultados semelhantes.(54)

Larson e colaboradores permitiram identificar quais os fatores que contribuíam para o sucesso ou insucesso da intervenção cirúrgica. Como tal, realizaram uma análise retrospectiva num grupo de 169 pacientes submetidos à cirurgia da enxaqueca entre janeiro de 2001 e dezembro de 2008. Com esta análise, o grupo de trabalho conseguiu identificar que os fatores que mais contribuíam para um melhor resultado da intervenção, foram os doentes terem menos episódios de enxaqueca por mês, apresentarem uma idade de início da patologia mais tardia, consumirem diariamente medicação de venda livre para a enxaqueca e realizarem a intervenção no local desencadeante I e II ou nos quatro locais desencadeantes mais comuns (I, II, III e IV).(29)

Por outro lado, o facto dos pacientes terem antecedentes de lesões na cabeça ou pescoço, ter ocorrido um aumento da hemorragia intraoperatória e serem intervencionados num menor número de locais desencadeantes, levou a que o procedimento cirúrgico não fosse tão eficaz. Fatores como o sexo, o número de anos com enxaqueca, a presença ou não de aura, os sintomas associados, etc. não levaram a alterações nos resultados obtidos.(29)

Podemos constatar que, apesar de existirem fatores modificáveis, como o correto diagnóstico de todos os locais desencadeantes ou a diminuição da hemorragia intraoperatória, existem fatores intrínsecos ao doente sob os quais as cirurgias não podem atuar, e que acabam por condicionar os resultados pretendidos. Estes fatores não devem, no entanto, ser utilizados como método de triagem dos pacientes que podem ou não beneficiar da intervenção cirúrgica.

Um outro fator importante a salientar, relativamente à evidência clínica do tratamento cirúrgico da enxaqueca, é a sua custo-efetividade. O estudo conduzido por Guyuron e colaboradores, em 2005, já tinha demonstrado que esta era, efetivamente, uma técnica que contribuiu para a redução das despesas médicas associadas ao tratamento da enxaqueca. Faber et al. publicaram em 2012 um trabalho com base nos pacientes estudados por Guyuron e colaboradores em 2005.(15) Os 89 doentes submetidos à descompressão nervosa foram seguidos durante um período médio de 63 meses. Durante este período, os pacientes tiveram de preencher determinados questionários relativamente à sua enxaqueca, incluindo um relatório dos gastos com o tratamento antes de serem submetidos à intervenção cirúrgica e 5 anos após o procedimento.(4)

Verificou-se que, apesar da cirurgia em si representar um custo inicial mais elevado para os pacientes (aproximadamente 8378\$), a longo prazo, este procedimento pode representar uma diminuição nos gastos com o tratamento crónico. Após os 5 anos de seguimento, verificou-se uma redução média anual por paciente de 1997,26\$ ( $p < 0,0001$ ) nas despesas com medicação, e de 450\$ ( $p < 0,0001$ ) em tratamentos alternativos (como acupuntura, quiropraxia, massagens, etc.). O custo com consultas médicas foi também reduzido em cerca de 320\$ ( $p < 0,0001$ ) por ano, sendo que os pacientes reportam uma necessidade média de menos três consultas anuais ( $p < 0,0001$ ).<sup>(4)</sup>

Ademais, os custos indiretos associados a esta condição, como é o caso da perda de produtividade e das faltas laborais, bem como a diminuição do tempo de lazer e em família, sofreram igualmente uma alteração. Os dias de trabalho perdidos foram reduzidos, sendo que os pacientes passaram a faltar em média menos 8,5 dias por ano ao trabalho, após a intervenção cirúrgica da sua enxaqueca. Os pacientes referiram também uma diminuição no número de dias em que experienciaram cefaleias e a concomitante redução da sua severidade.<sup>(4)</sup>

No grupo intervencionado, o custo total médio do tratamento da enxaqueca antes da cirurgia era cerca de 5820\$, o que foi reduzido para aproximadamente 900\$ após a sua realização. Esta abordagem representou assim uma redução média total de 3949,70\$. Para além da redução no custo monetário, ocorreu igualmente uma redução no tempo perdido devido a esta patologia.<sup>(4)</sup>

A maioria dos estudos mencionados, avaliou os resultados obtidos com o tratamento cirúrgico, pelo preenchimento de questionários em meio clínico. Esta metodologia pode, no entanto, condicionar a veracidade das respostas obtidas. Aliado a este facto, verificou-se que a decisão dos pacientes em optarem pelo tratamento cirúrgico, era influenciada em parte pela informação que recolhiam nas redes sociais. Baseado nestes dois pressupostos, foi estudada a experiência dos pacientes com a intervenção através dos relatos dos mesmos em grupos de apoio no *Facebook*.<sup>(55)</sup>

Apesar das limitações neste tipo de análise e do viés de seleção associado a estes resultados, foi mais uma vez possível confirmar o sucesso desta terapêutica e verificar que 90% dos pacientes recomendam esta intervenção.<sup>(55)</sup>

Através dos diversos estudos mencionados, podemos verificar que a literatura relativa ao tema da intervenção cirúrgica da enxaqueca, tem vindo a crescer. Para além disso, os resultados obtidos com a mesma são promissores, com uma elevada taxa de sucesso e com a possibilidade de intervir em grupos onde o tratamento farmacológico ou a utilização de toxina botulínica do tipo A, não permitem dar resposta às necessidades dos pacientes.

## Capítulo 5

### Limitações

Apesar da eficácia demonstrada acima, o tratamento da enxaqueca continua a ser um tema controverso e não totalmente apoiado pela comunidade científica. Análises dos vários tipos de procedimentos realizados, têm sido feitas por diferentes autores, incluindo membros da *American Headache Society*. As críticas mais frequentemente relatadas referem falhas no desenho dos estudos que comprovam a eficácia deste tratamento, referem que os resultados positivos são decorrentes do efeito placebo, e que os mesmos são influenciados por serem avaliados e relatados pelo cirurgião que realizou o procedimento.(8)

Paul Mathew e Brian McGeeney redigiram dois artigos em que expõem detalhadamente as suas críticas relativas à intervenção cirúrgica da enxaqueca. Estas vão ser enumeradas e analisadas de modo a verificar se constituem efetivamente limitações formais à implementação do tratamento cirúrgico da enxaqueca.(16,56)

Em 2014, o trabalho de Paul Mathew aponta como principais críticas a escolha de uma recessão, ao invés de uma descompressão, na abordagem do ponto desencadeante temporal, pelos efeitos adversos associados à mesma; defende a tentativa de administrar doses mais elevadas de toxina botulínica e do bloqueio nervoso quando estes falham, uma vez que são procedimentos já aprovados, ao invés de se partir para um tratamento mais invasivo.(16)

A adoção de técnicas em que não seja feita a recessão nervosa, como já descritas na literatura atual, pode combater esta limitação.(36) Para além disso, a realização de bloqueios nervosos e a injeção de toxina botulínica, são soluções temporárias que só permitem uma resolução a longo prazo das queixas dos pacientes se forem administradas regularmente.

Ao analisar o estudo com controlo de placebo de Guyuron (3), Mathew refere que a alocação de mais de metade dos pacientes para o grupo intervencionado, bem como não ser mencionado se os pacientes estavam ou não a tomar medicação preventiva ou abortiva durante o estudo, pode ter enviesado os resultados. A utilização do *Migraine Headache Index* para o estudo pós-operatório, sem ser mencionado quem realizou estas avaliações, o facto de não ser especificado se os resultados obtidos se referem ao número de episódios ou a dias por mês com enxaqueca, e se nestes estão incluídos ou não dias de cefaleia do tipo não enxaqueca, foram também alvo de crítica.(16)

Foi posta a hipótese de os doentes se aperceberem que faziam parte do grupo de controlo, o que, aliado ao facto de não ser referido se durante o estudo estes iniciaram medicação abortiva ou preventiva, ou se houve alteração no regime da mesma, poderia ter melhorado artificialmente as estatísticas obtidas.(16)

O estudo realizado por Guyuron et al., onde é feito um seguimento ao longo de 5 anos dos doentes intervencionados, constitui um dos artigos mais citados em volta do tema e, como tal, é também analisado. O autor refere que uma das maiores falhas deste trabalho foi a definição do grupo controlo, uma vez que esta pode ter elevado artificialmente a relevância dos resultados obtidos no grupo sujeito à intervenção.(16)

Refere, novamente, que não são mencionados os moldes em que foi realizado o seguimento dos doentes, que os critérios e terminologia escolhidos para classificar os casos de melhoria não eram os mais indicados, e que não foram mencionadas alterações de medicação durante o seguimento. Numa análise global dos custos mencionados, este refere ainda que o tratamento cirúrgico da enxaqueca tem várias nuances clínicas e financeiras, que não estão a ser tidas em conta e afirma também que os efeitos adversos mencionados podem ter sido subvalorizados.(16)

O desenho de estudos que tenham os fatores mencionados em conta, pode ajudar a fortalecer os resultados futuros e permitir uma maior aceitação por parte da comunidade científica, relativamente ao sucesso desta abordagem na enxaqueca. Apesar da sua avaliação crítica, é importante salientar que o autor não negou a evidência científica que tem sido obtida, e que suporta a teoria de uma origem periférica na enxaqueca, nem a possibilidade de o tratamento cirúrgico ser de facto eficaz.

Mathew defende a adoção de uma mente aberta relativamente a este tratamento uma vez que, também a cirurgia de descompressão microvascular idealizada por Peter Janetta, para o tratamento da neuralgia refratária do nervo trigémeo, foi uma técnica apontada como não tendo base científica. Porém, apesar das críticas e da resistência por parte da comunidade de neurologia, a evidência relativa à sua utilização continuou a crescer. Assim, passados cerca de 20 anos, a sua técnica acabou por ser aceite como um tratamento efetivo na neuralgia do trigémeo.(16)

Torna-se necessária a realização de estudos mais rigorosos, para avaliar a potencial eficácia de cada procedimento cirúrgico no tratamento da enxaqueca, o que pode ser conseguido criando estudos individualizados para cada local desencadeante e, por sua vez, para cada técnica em si utilizada. A avaliação pré-operatória deve ter em conta testes objetivos que identifiquem claramente os alvos cirúrgicos, em que possa existir efetivamente uma compressão nervosa ou, no caso do desencadeante rinogénico, pontos de contacto intranasais.

De modo a atender às críticas apresentadas, deve ser igualmente referida como é feita a seleção dos pacientes que serão submetidos à cirurgia. A avaliação destes deve ser feita por um neurologista certificado e devem ser referidas as possíveis complicações da intervenção. Estes indivíduos devem apresentar cefaleia crónica diária, ser refratários à medicação preventiva, após a exclusão do seu uso excessivo e não ter respondido à injeção de toxina botulínica A e/ou a um bloqueio nervoso.

Após a correta seleção dos mesmos, devem ser formados dois grupos: um que será intervencionado, e um grupo controlo. No segundo, deve ser feita uma intervenção simulada, com características semelhantes ao do grupo de estudo. A avaliação pós-operatória dos pacientes deve

ser realizada por neurologistas que não tenham participado na realização do estudo, que não tenham conhecimento dos pacientes que estão em cada grupo, e deve ser monitorizada a medicação utilizada ao longo do seguimento. No entanto, a realização de procedimentos cirúrgicos simulados pode levantar questões éticas, podendo ser uma das razões de não ter sido já realizado um estudo desta tipologia.

Nos casos de pacientes que apresentem vários tipos de cefaleia simultaneamente, incluindo a neuralgia supraorbital e occipital e a cefaleia causada por pontos de contacto, torna a sua análise necessária e a respetiva inclusão nos futuros estudos realizados. A abordagem destas patologias pode permitir a identificação de alvos cirúrgicos concretos e ajudar a melhorar o quadro dos pacientes.(16)

Relativamente ao artigo de McGeeney, as suas maiores críticas são afirmar que os resultados referentes à cirurgia da enxaqueca se devem somente ao efeito placebo. Defende que a dor é um sintoma altamente suscetível a este efeito, o que pode gerar erradamente resultados clínicos positivos. Refere que os cirurgiões que efetuam a técnica não têm um treino formal em clínica da enxaqueca e, como tal, estão a intervir fora da sua área de especialidade. A aliar a estas, menciona que a taxa de sucesso verificada é promovida pela frustração sentida pelos pacientes, que não obtêm um alívio considerável do seu quadro com o tratamento farmacológico prescrito.(56)

No que toca à teoria periférica onde se baseia este tratamento, o autor nega apresentar uma base biológica, defendendo que a enxaqueca continua a ser somente um distúrbio do sistema nervoso central, sem o envolvimento dos músculos faciais ou dos nervos periféricos. Critica, entre outros aspetos, a omissão dos critérios de seleção dos pacientes, não haver referência ao género dos indivíduos, a tratamentos anteriormente realizados, ao uso excessivo de fármacos ou a comorbilidades relevantes. Refere ainda que a *American Headache Society* não recomenda a intervenção cirúrgica fora de ensaios clínicos.(56)

Atendendo às questões levantadas, ao analisar as recomendações da *American Headache Society*, é mencionado que a intervenção cirúrgica pode representar um benefício possível, apesar das falhas metodológicas apresentadas nos estudos realizados até 2013. O grupo aconselha que este procedimento seja realizado em grandes centros, em regime de ensaios clínicos randomizados. Para a obtenção de resultados fidedignos, deve ser feito um seguimento a longo prazo dos pacientes, de modo a obter uma estimativa precisa da eficácia e dos efeitos adversos desta técnica. Apesar de aconselharem o cuidado com a sua utilização, referem que é uma opção que pode ser tida como último recurso nos pacientes refratários a outras medidas.(57)

Relativamente aos restantes comentários da comunidade médica sobre o tratamento cirúrgico da enxaqueca, é referida uma evidência clínica insuficiente por falta de ensaios clínicos na área, um seguimento inadequado dos doentes e falta de evidência relativa à segurança e a efeitos adversos.(10)

Como resposta a estas críticas, Guyuron publica em 2015 um artigo onde aborda cada uma delas e defende o rigor dos estudos realizados e eficácia sucessivamente comprovada das técnicas

propostas. O conceito de intervenção cirúrgica na enxaqueca, tal como anteriormente mencionado, surgiu com a observação uma melhoria clínica referida por doentes com esta patologia, após serem submetidos a técnicas de rejuvenescimento facial. O resultado não era esperado, nem pelos pacientes, nem pelos cirurgiões e, para além disso, no estudo realizado em 2002 (46), para verificar a veracidade dos resultados, os questionários distribuídos não mencionaram qual a variável que pretendia ser analisada. Aliado a estes factos, a ausência na literatura de artigos que demonstrem um efeito placebo de 80 a 90%, fazem com que este argumento não tenha fundamento.(34)

O autor afirma, ainda, que nos estudos por si realizados, recorreu a neurologistas especializados em enxaqueca para elaborarem o desenho dos mesmos. A medicação dos pacientes não foi alterada ao longo dos ensaios clínicos e os fármacos preventivos foram descontinuados naqueles que referiram uma eliminação total dos sintomas. Os resultados obtidos foram analisados e processados somente pelo bioestatístico, sem intervenção da equipa cirúrgica.(34)

Os resultados obtidos com o estudo proteómico e microscópico dos terminais nervosos do nervo trigémeo (17), onde se verificam alterações na estrutura da mielina em pacientes com enxaqueca, reforçou o papel dos mecanismos periféricos e permitiu comprovar a utilidade da cirurgia, sem tirar importância ao papel dos mecanismos centrais na origem desta patologia.

Para distinguir quais destas afirmações são de facto limitações para a imposição desta técnica, e tal como referido por Mathew com a cirurgia de descompressão microvascular, é importante salientar que, no início da sua utilização, também a utilização de toxina botulínica foi vista com ceticismo e o seu efeito considerado placebo. Ainda assim, atualmente esta é uma técnica aprovada como medida terapêutica pela FDA e utilizada na prevenção de enxaqueca crónica.(27,28)

Apesar de ser questionada a ausência de efeitos adversos, 10 dos 17 estudos realizados até 2014 apresentam detalhadamente os efeitos adversos que a cirurgia acarreta. Os mais frequentemente observados incluem dormência transitória, parestesias e alopecia no local de incisão, hemorragia intraoperatória e movimento assimétrico transitório dos supracílios.(10) Estes são considerados *minor*, comparativamente aos causados pelo tratamento médico tradicional, nomeadamente sedação, parestesias, aumento de peso, fadiga, tonturas, comprometimento cognitivo, arritmias, hepatotoxicidade e disfunção sexual.(3,29)

Relativamente às técnicas utilizadas em si, os cirurgiões continuam a tentar obter resultados cada vez melhores. Isto porque, apesar da elevada eficácia obtida nos estudos efetuados, existe ainda uma pequena porção de doentes que não responde a este procedimento, o que contribui para uma redução na taxa de sucesso global. Alguns autores atribuem este insucesso à deteção incompleta dos locais desencadeantes, à descompressão inadequada do ponto primário e/ou à existência de múltiplos pontos de compressão ou irritação ao longo do trajeto do nervo afetado.(12,21)

Nos estudos realizados é abordado normalmente um único ponto desencadeante(3), mas, tem sido demonstrado que frequentemente existe mais que um ponto gatilho na origem da enxaqueca. Muitos destes pontos secundários são mascarados por um desencadeante primário, sendo revelados após a sua eliminação. Estima-se que, mesmo com uma análise pré-operatória correta, 17,8% dos pacientes acabam por desenvolver um local desencadeante secundário, que não é reportado na avaliação inicial.(12,58)

Para colmatar esta questão, nestes casos pode ser necessário optar por realizar a intervenção por fases, em que é abordado em cada cirurgia um ponto diferente, de modo a impedir uma resolução incompleta do quadro.

Em relação ao alívio incompleto pela existência de múltiplos pontos de compressão ao longo do trajeto nervoso, um bom conhecimento da anatomia dos nervos sensoriais da cabeça e do pescoço, impede que este ocorra. Para isto, deve ser feita a exploração de todos os ramos nervosos, pela variabilidade intraoperatória que estes podem ter em cada doente. Se, por exemplo, o diâmetro do nervo inicialmente detetado for muito pequeno, pode correr-se o risco de realizar-se uma disseção demasiado superficial. Nestes casos, o nervo deve ser descomprimido até ao ramo principal.(20,21,36)

Para além disso, como já referido, o sucesso terapêutico da cirurgia depende, em grande parte, da correta identificação dos doentes.(3,36) A utilização de um algoritmo diagnóstico universal, estandardizado e único, para a identificação dos locais desencadeantes, bem como a escolha de exames de imagem adequados, permite superar esta questão. A escolha de procedimentos cirúrgicos normalizados, bem como a realização de um plano individualizado para cada paciente, em que sejam adereçados todos os pontos desencadeantes mencionados, contribui igualmente para suportar a veracidade dos achados obtidos.(21,30)

Uma outra questão importante a abordar, é que nem todos os pacientes refratários à terapêutica protocolada, apresentam uma compressão nervosa observável quando submetidos à cirurgia. Gfrerer e colaboradores afirmam que o recurso a técnicas de imagem atualmente disponíveis, como é o caso da ressonância magnética de alta resolução, pode comprovar a compressão do nervo trigémeo pelas artérias cerebelares a nível intraoperatório, o que por sua vez constitui também um dado prognóstico importante para o sucesso a longo prazo da cirurgia.(12)

Aqui foram enumeradas muitas das limitações apresentadas pela comunidade científica, nomeadamente por neurologistas que não têm uma mente aberta no que toca a recorrer a uma intervenção tão invasiva para uma patologia como a enxaqueca. Para além disso, muitos destes profissionais ainda hesitam em aceitar que, em alguns casos, a enxaqueca é desencadeada por mecanismos periféricos, apesar dos estudos que o comprovam.(8,17-19)

Assim, muitas das críticas endereçadas são difíceis de combater e criam obstáculos à implementação desta técnica. Este facto contribui, ainda, para a referenciação mínima de

candidatos a cirurgia, o que gera amostras de estudos mais pequenas e dificulta a criação de uma amostragem significativa para a obtenção de resultados mais fidedignos.

A criação de padrões de referenciação é necessária, uma vez que sem estes, os doentes podem não ter conhecimento desta alternativa e, como tal, não recorrem diretamente a um cirurgião plástico para resolver o seu quadro. Por outro lado, sem a referenciação por outro profissional, nomeadamente um neurologista, os cirurgiões não conseguem selecionar os candidatos que podem usufruir desta técnica. Esta rede de referenciação só pode existir se for reconhecido o peso que esta patologia tem em pacientes refratários a outras intervenções e se for reconhecida simultaneamente a eficácia deste tratamento.(8)

Para além da sua importância para o correto encaminhamento destes pacientes, uma rede de entajuda e de colaboração entre a neurologia e a cirurgia plástica, permite uma maior difusão do conhecimento e contribui para a formação de uma aliança benéfica para os pacientes.(34)

O aumento da literacia dos cirurgiões plásticos relativamente aos conceitos e técnicas envolvidos na intervenção cirúrgica da enxaqueca, permite igualmente aumentar a sua familiaridade com a mesma, facilitar a prática para aqueles que têm interesse em realizá-la e contribuir para a uniformização dos resultados obtidos no que toca à eficácia desta.(8)

Mais de mil pacientes já foram submetidos a esta intervenção, sendo que as técnicas utilizadas têm vindo a evoluir e a sofrer alterações nos últimos anos(48), de modo a aperfeiçoar o procedimento. Para além disso, os estudos efetuados têm sofrido igualmente ajustes, o que faz com que algumas das críticas apresentadas estejam a ser ultrapassadas.

## Capítulo 6

### Discussão

A enxaqueca é uma patologia debilitante que reduz a qualidade de vida dos pacientes a vários níveis. Esta afeta cerca de 16,6 e 22,7% da população nos EUA (39) e 12% de toda a população a nível mundial.(4) A sua prevalência tem vindo a aumentar ao longo dos anos, sendo muito superior no sexo feminino (18% nos EUA) do que no sexo masculino (6% dos habitantes dos EUA). Relativamente ao impacto desta patologia no quotidiano dos pacientes, estudos realizados demonstram que 62,7% dos indivíduos estão sujeitos a 1 a 4 dias de enxaqueca por mês e 53% afirma que esta contribui para um impacto significativo nas suas atividades, existindo períodos em que necessitam de cessar as mesmas e ficar em repouso para o alívio sintomático.(49)

Apesar de ser uma condição neurovascular debilitante, com elevados custos e uma vasta distribuição a nível mundial, a sua fisiopatologia e etiologia exatas continuam a ser desconhecidas. Este fator contribui, assim, para que a enxaqueca continue a ser atualmente subdiagnosticada e difícil de gerir. Para além do mais, a incerteza quanto à sua origem faz com que não exista um consenso relativamente a um tratamento curativo, e que a eficácia dos fármacos utilizados continue a ser reduzida. A prova disso é que 71% dos pacientes que sofrem com esta condição, referem não estar completamente satisfeitos com o tratamento que utilizam para as crises, pelo alívio tardio ou até mesmo incompleto dos sintomas experienciados que este lhes permite.(49,50)

Segundo as *Guidelines* elaboradas pela *American Academy of Neurology* e pela *American Headache Society*,(27,28) as terapêuticas atualmente preconizadas, tanto abortiva como preventiva, são dirigidas a alvos que têm por base a teoria central de propagação da enxaqueca.(49) Porém, atualmente pensa-se que mecanismos periféricos podem estar igualmente envolvidos na origem da enxaqueca e, como tal, foi desenvolvida uma teoria alternativa que propõe uma etiologia extracraniana para esta patologia.

Com base nesta hipótese e através da sua experiência clínica, o Dr. Bahman Guyuron em 2000 tornou-se pioneiro na investigação e consequente utilização de procedimentos cirúrgicos que pudessem contribuir para o alívio sintomático da enxaqueca ou até mesmo curá-la. O tratamento por si preconizado, consiste essencialmente na desativação de pontos que se pressupõe serem desencadeantes da enxaqueca e que estão presentes a nível periférico. Esta abordagem tem vindo a ser comprovadamente bem-sucedida, não só no pós-operatório como a longo prazo (53), o que permite validar a hipótese de que a ativação de nervos periféricos leva ao desenrolar de uma cascata de eventos, que culmina na enxaqueca.

Após os primeiros trabalhos desenvolvidos, outros autores têm demonstrado interesse por este tipo de tratamento, aplicando-o aos seus pacientes. Estes grupos têm, ao longo dos anos,

conseguido reproduzir as técnicas propostas pelo Dr. Guyuron e com elas obter resultados igualmente positivos.(10,21,36,47,49-54)

Estes resultados satisfatórios foram observados não só em adultos, como também na população pediátrica, sobretudo adolescentes. A enxaqueca está associada a ansiedade, depressão e outros distúrbios psicopatológicos em crianças e adolescentes. Para além disso, o desenvolvimento desta patologia em idades precoces, aumenta a morbilidade física e psiquiátrica destes jovens enquanto adultos. As opções terapêuticas disponíveis nesta faixa etária são, no entanto, reduzidas. Apesar de ser possível adotar um regime profilático em adolescentes, muitos destes pacientes continuam a apresentar sintomas refratários. A acrescentar a este facto, nenhum dos fármacos preconizados está aprovado para crianças com menos de 12 anos.(9) O reconhecimento do peso associado a esta patologia contribui assim, para a adoção do tratamento cirúrgico como uma possível abordagem em pacientes seleccionados.

O tratamento cirúrgico proposto, visa a descompressão nervosa dos pontos considerados como os principais desencadeantes periféricos de enxaqueca, nomeadamente o ponto desencadeante frontal, temporal, nasoseptal, occipital maior, auriculotemporal e occipital menor. Os ensaios realizados demonstram que, independentemente do número e/ou do local dos pontos gatilho intervencionados, os resultados obtidos continuam a ser semelhantes.(12)

Os efeitos obtidos com a descompressão de nervos periféricos, foram inicialmente demonstrados através da injeção de toxina botulínica tipo A, que proporciona uma descompressão química dos músculos onde é injetada. Atualmente, apesar de ser uma técnica aprovada pela FDA e utilizada como terapêutica preventiva, tem demonstrado produzir apenas um efeito temporário e ser uma opção dispendiosa.(4,6,8,20,32) Para além disso, não é observado um sucesso marcado com a sua utilização em pontos de irritação não musculares, como vasos sanguíneos, estruturas ósseas e/ou fáscia.(21)

A ação mecânica obtida com a intervenção cirúrgica, é idêntica à ação química que esta toxina produz (50) e, por outro lado, permite simultaneamente ultrapassar as limitações impostas pela segunda. Posto isto, sendo a utilização da toxina botulínica uma prática aceite, aprovada e utilizada na prática clínica, deve ser dado um passo no sentido de aprovar, também, o tratamento cirúrgico como uma alternativa de última linha, no tratamento da enxaqueca refratária a outras medidas.

Para além disso, os resultados obtidos pela utilização de toxina botulínica na enxaqueca, aliados a outros dados, como é o caso de a dor associada à enxaqueca ser do tipo implosivo, permitem comprovar que existem, muito provavelmente, mecanismos extracranianos envolvidos na fisiopatologia desta condição(17-19). Estes achados têm o potencial de alterar o atual paradigma terapêutico de abordagem da enxaqueca, de modo a introduzir fármacos e/ou intervenções, como é o caso da descompressão cirúrgica, que atuem diretamente nos nociceptores extracranianos irritados e não somente nos desencadeantes centrais desta patologia.(19)

Outro fator que pode ajudar nesta alteração de paradigma, aumentando concomitantemente o interesse na descompressão cirúrgica como abordagem da enxaqueca, é a diminuição dos custos associada a esta intervenção. Como anteriormente referido, apesar de a cirurgia em si representar um custo inicial mais elevado para os pacientes, a longo prazo ocorre uma diminuição nos custos diretos e indiretos com o tratamento crónico desta patologia.(4)

Apesar de todas as vantagens enumeradas, o tratamento cirúrgico da enxaqueca continua a não ser uma prática largamente utilizada. Kung et al. realizaram um estudo onde investigaram a inclusão da cirurgia da enxaqueca na prática clínica dos cirurgiões plásticos nos EUA. O grupo verificou que quase todos os cirurgiões (99%) tinham conhecimento de que a toxina botulínica era utilizada para o tratamento da enxaqueca e que 91% destes estava inclusivamente familiarizado com a pesquisa que tem sido desenvolvida sobre a eficácia da mesma. A grande maioria tinha, inclusivamente, conhecimento de que existia literatura disponível sobre a utilização de técnicas cirúrgicas para o tratamento da enxaqueca sem, no entanto, as utilizarem na sua prática clínica.(8)

Esta falha na implementação do procedimento deveu-se, sobretudo, à falta de referência por parte dos neurologistas, já que 60% dos profissionais referiu que teria interesse em adotá-lo, caso houvesse um correto encaminhamento dos pacientes. Para além disso, foi possível verificar que no grupo sem interesse em oferecer esta abordagem aos seus pacientes, a sua justificação prendeu-se sobretudo ao facto de os cirurgiões não quererem introduzir este procedimento na sua prática, por não estarem familiarizados o suficiente com as técnicas utilizadas, com a patologia em si e/ou com o conceito de cirurgia da enxaqueca. Verificou-se, ainda, que apenas em 17% dos inquiridos a justificação se deveu à falta de dados e evidência sobre os procedimentos adotados.(8)

Podemos, assim, verificar que apesar de ter sido questionada uma pequena amostra, existe um interesse crescente por esta técnica, sendo necessário, todavia, endereçar as limitações em volta da sua utilização, nomeadamente a necessidade de um melhor sistema de referência e a seleção adequada dos pacientes a quem esta deve ser oferecida. Uma maior divulgação junto dos cirurgiões e neurologistas relativamente à cirurgia da enxaqueca, bem como dos conceitos que a envolvem, é necessária de modo que esta possa ser adotada na prática clínica.(8)

Um outro importante argumento a favor da adoção desta abordagem e que pode, simultaneamente, constituir uma mais-valia para os pacientes, é o facto de as técnicas utilizadas na intervenção da enxaqueca, partilharem bastantes características com as cirurgias estéticas. Este é o caso dos *lifts* frontais, da blefaroplastia, da rinoseptoplastia e da ritidectomia.(39)

Na intervenção do ponto frontal, tanto a abordagem endoscópica como a transpalpebral tem uma vertente estética. A remoção do músculo glabellar que é efetuada, permite reduzir as linhas de expressão nesta região. A abordagem endoscópica pode ser adotada em pacientes com enxaqueca, que pretendam simultaneamente uma elevação dos supracílios, de modo a corrigir assimetrias, ptose ou outros.(39)

No caso da intervenção no ponto desencadeante temporal, se for utilizada uma abordagem transpalpebral para aceder ao nervo a descomprimir, a mesma pode ser combinada com uma blefaroplastia superior, o que por sua vez permite corrigir casos de pálpebras descaídas (blefarodermoptose), excesso de pele e/ou depósitos adiposos nas pálpebras superiores ou inferiores.(39)

A intervenção no ponto desencadeante rinogénico pode ser igualmente combinada com um procedimento estético, nomeadamente a rinoplastia ou a rinoseptoplastia. Esta permite a correção de desvios ou de deformações nasais que os pacientes possam manifestar.(39)

O reconhecimento do efeito estético que a cirurgia da enxaqueca apresenta, pode ao mesmo tempo contribuir para uma maior adesão dos pacientes com indicações para esta intervenção. Para além destas vantagens, a sobreposição observada pode dar alguma segurança aos cirurgiões que pretendem incluir a cirurgia da enxaqueca na sua prática clínica, pela sua experiência neste tipo de cirurgias estéticas.(39)

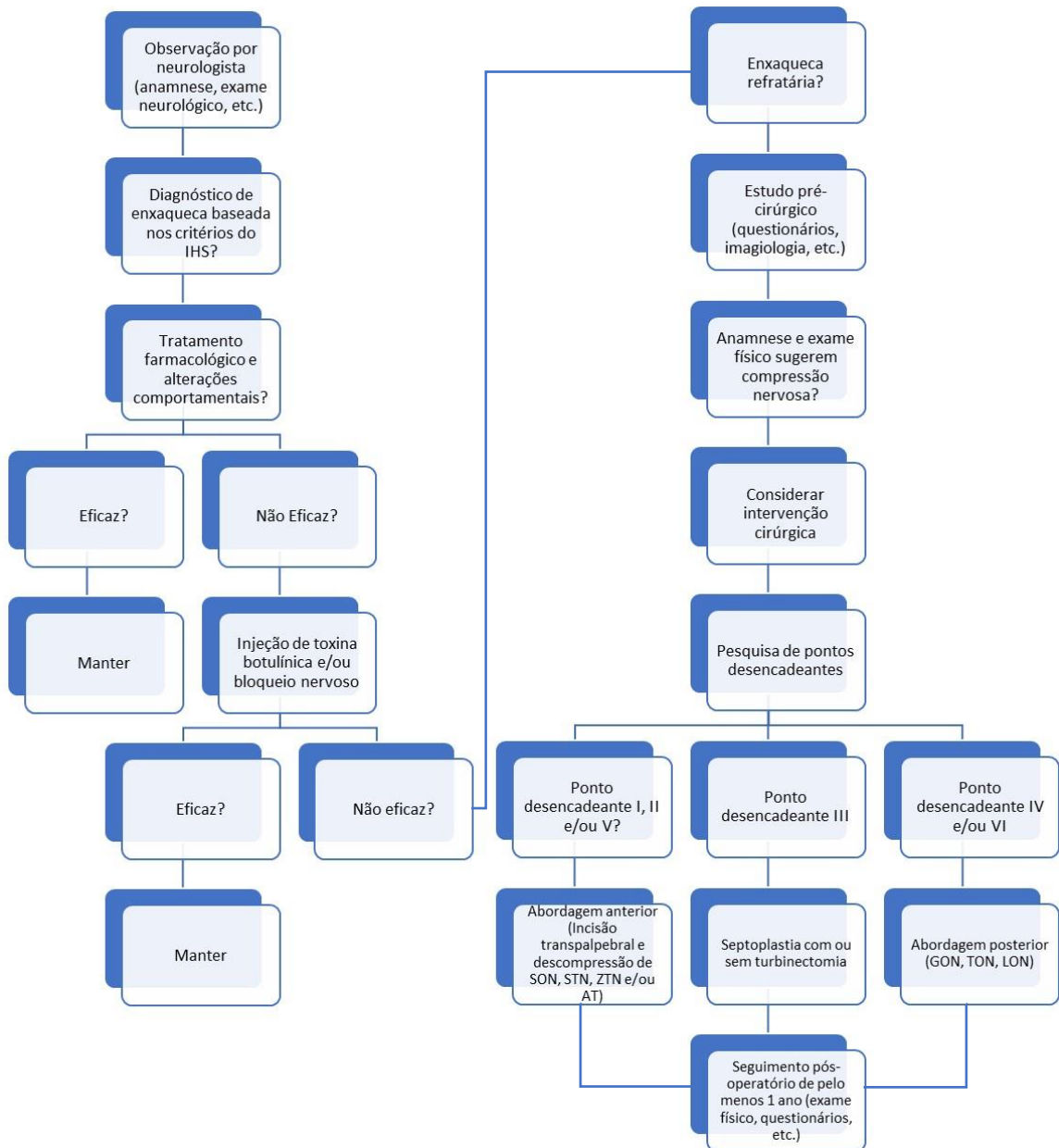
Na vertente oposta, oferecer aos pacientes que se proponham às cirurgias estéticas mencionadas, a hipótese de resolverem a sua enxaqueca, permitiria a obtenção de mais dados e a criação de grupos de estudo maiores, de modo a continuar a comprovar a eficácia deste procedimento cirúrgico, e levar a que este possa ser incorporado como alternativa terapêutica para os casos refratários ou com contraindicações formais para o tratamento farmacológico.

O recurso à descompressão nervosa como opção de tratamento na enxaqueca, continua a ser um tema muito controverso e debatido, quer por cirurgiões plásticos, quer por neurologistas.(53) Como tal, este trabalho foi idealizado de modo a contribuir para a validação deste tipo de tratamento, e reportar igualmente a sua reprodutibilidade. Este tem como objetivo principal a divulgação da cirurgia da enxaqueca, para que se torne acessível aos pacientes refratários a outros tratamentos, e que pretendem uma alternativa a longo prazo para esta patologia. Por outro lado, pretende, também, que esta técnica seja estudada por mais grupos de investigação, de modo a aumentar a robustez dos dados existentes, o que implica que exista uma maior interdisciplinaridade não só clínica, como também para a elaboração de estudos com qualidade e rigor científico.

## Capítulo 7

### Algoritmo de tratamento proposto

Uma vez que a abordagem cirúrgica não se encontra preconizada nas *Guidelines* atuais para o tratamento da enxaqueca,(27,28) neste capítulo proponho a criação de um algoritmo que possibilite a introdução desta técnica na prática clínica. Este é baseado noutros encontrados na literatura existente,(6,53) e trata-se de uma sugestão relativamente a quando se deve considerar esta intervenção no tratamento de um paciente com enxaqueca.



**Figura 4.** Algoritmo de abordagem terapêutica da enxaqueca. SON, nervo supraorbital; STN, nervo supratroclear; ZTN, nervo zigomaticotemporal; AT, nervo auriculotemporal; GON, nervo occipital maior; TON, nervo occipital terceiro, LON, nervo occipital menor. Baseado em: (6,53)

Através de toda a argumentação exposta, podemos constatar que, um dos paradigmas basilares para a adoção da cirurgia como parte do tratamento da enxaqueca, se prende à seleção correta dos pacientes a serem intervencionados. O primeiro passo nesta seleção deve ser o diagnóstico correto de enxaqueca, realizado por um neurologista experiente e que permita excluir a presença de outro tipo de cefaleia sobreponível a esta patologia, nomeadamente cefaleia de tensão, cefaleia em cluster, cefaleia cervicogénica, entre outras. O diagnóstico deve, para além disso, ter como base os critérios de diagnóstico definidos pela *International Headache Society*.(6)

Depois dos pacientes serem devidamente diagnosticados, deve ser feita uma boa anamnese e exame físico, de modo a caracterizar a enxaqueca. Devem ser identificados os seus pontos desencadeantes, e determinar se a mesma é do tipo implosivo ou explosivo. Para além da caracterização sintomática é, sobretudo, importante esclarecer qual o impacto que esta patologia tem na vida do doente, a morbilidade que causa, nomeadamente ao nível das perdas de produtividade, quer a nível laboral, quer na prática de atividades sociais, e qual a qualidade de vida no geral percebida pelo paciente(11). Esta caracterização deve ser feita através de questionários pré e pós-cirúrgicos, de modo a comparar os resultados antes e após ser feita a intervenção.(6)

Para a correta seleção dos candidatos, após a realização desta análise é igualmente necessário selecionar destes, quais os casos em que a utilização de outras intervenções terapêuticas menos invasivas, nomeadamente o recurso a medicação abortiva e preventiva, injeções de toxina botulínica A e/ou bloqueios nervosos, falhou, não permitiu o alívio sintomático desejado, levou ao desenvolvimento de complicações ou naqueles em que existiam contraindicações formais que não permitiram o seu uso. Reunidas estas condições, e após uma análise cuidada do risco-benefício para cada paciente, estes candidatos devem ser então propostos para o tratamento cirúrgico.(16)

Este tratamento deve ser realizado consoante os pontos desencadeantes encontrados. Se a origem da enxaqueca do paciente for o ponto I, II e/ou VI, deve ser realizada uma abordagem anterior com uma incisão transpalpebral e a descompressão respetiva do nervo supraorbital, do nervo supratroclear, do nervo zigomaticotemporal e/ou do nervo auriculotemporal. Se por outro lado o ponto desencadeante for o III, é necessário proceder a uma septoplastia com ou sem a turbinectomia dos cornetos nasais (sobretudo inferior e médio). Por sua vez, se existir o envolvimento de um ponto desencadeante occipital, deve ser feita uma abordagem posterior e dependendo de se tratar do ponto IV ou V, deve ser feita a descompressão do nervo occipital maior, do nervo occipital terceiro e/ou do nervo occipital menor. Estas intervenções devem ser conjugadas entre si, no caso de o doente apresentar mais do que um desencadeante para a sua enxaqueca. No entanto, em caso de múltiplos pontos, as intervenções devem ser faseadas de modo a obter melhores resultados.

A cirurgia da enxaqueca é uma proposta para o tratamento de doentes que apresentam uma elevada morbilidade causada por esta patologia, com episódios incapacitantes de cefaleias intensas e que sentem um grande impacto no seu quotidiano devido a esta condição. Devido ao

estigma de alguns autores relativamente a este procedimento, torna-se importante reforçar que a sugestão para a implementação deste procedimento na prática clínica, não tem como objetivo que este seja utilizado como primeira linha, mas sim como última opção de tratamento. Este não deve ser utilizado no tratamento agudo, mas sim em regime profilático.(8) Deve ser pensado apenas nos doentes em que não é possível oferecer um alívio eficaz e duradouro dos seus sintomas, através de medidas comportamentais ou de outros tratamentos menos invasivos.

## Capítulo 8

### Conclusão

A enxaqueca é um distúrbio neurogénico caracterizado por episódios recorrentes e debilitantes de cefaleias, associada ou não a aura e que se pode fazer acompanhar por vários outros sintomas.(6) Esta é a segunda causa mais comum de cefaleia (8), sendo que em 2012 afetava cerca de 37 milhões de americanos (4) e em 2017 já representava 18,1% da população a nível mundial.(2)

Apesar da morbilidade associada à enxaqueca, esta continua a ser subdiagnosticada e subtratada (6), o que contribui para o aumento dos seus custos em saúde, tanto diretos como indiretos. Para permitir a resolução deste problema, foi proposto o conceito de cirurgia da enxaqueca. Esta permite ajudar os pacientes que não obtêm alívio sintomático através do tratamento médico ou que apresentam contraindicações para a sua utilização.

A solução pensada para o tratamento definitivo da enxaqueca, consiste na realização de uma descompressão nervosa nos pontos que se pensa estarem na origem deste tipo de cefaleia.(3) Esta é uma opção de tratamento que não só foi considerada válida e praticável, como também tem demonstrado ser uma intervenção custo-efetiva, que permite reduzir os custos diretos e indiretos para os pacientes e diminuir igualmente a morbilidade relacionada com o quadro.(4)

Após a análise da literatura aqui realizada, podemos verificar que a cirurgia da enxaqueca demonstrou ser eficaz por vários grupos de trabalho, sendo efetivamente um método válido para o tratamento desta patologia em pacientes devidamente selecionados. Porém, esta técnica ainda não é totalmente aceite e, como tal, não está largamente difundida, não sendo por isso considerada como opção na maioria dos hospitais (5), fazendo com que deva continuar a ser estudada.

De modo a continuar a contribuir para a taxa de sucesso deste procedimento, é necessário que este seja realizado por profissionais experientes, e que os pacientes sejam devidamente triados e selecionados, sendo esta a pedra basilar para a obtenção de melhores resultados.(53) Apesar dos estudos realizados utilizarem amostras pequenas, os últimos 20 anos da utilização deste procedimento têm mostrado taxas de resposta entre 80 e 90%(8,50). Sendo esta uma das grandes limitações destes estudos, espera-se que com a difusão desta técnica seja possível aumentar estas amostras.

A cirurgia da enxaqueca tem demonstrado, sucessivamente, os seus diversos benefícios e as vantagens na sua utilização. Apesar do ceticismo de alguns autores, esta tem vindo a ser cada vez mais aceite e tem o potencial para passar a ser largamente utilizada como uma alternativa terapêutica válida e segura. Tal como todos os métodos, este não apresenta uma taxa de sucesso

de 100%. Porém, se compararmos este tratamento a outros utilizados, conseguimos verificar a superioridade dos resultados positivos obtidos.

Devem continuar a ser realizados estudos relativamente à fisiopatologia da enxaqueca, de modo a ser validada a teoria da origem periférica desta patologia. A prova de que em determinados pacientes, a origem da sua enxaqueca é efetivamente periférica e não central, permitiria uma maior aceitação desta técnica como potencial meio de alívio sintomático.

Os padrões de referenciação utilizados pelos neurologistas devem ser melhorados e só devem ser selecionados os pacientes aptos para a cirurgia.(8) A cirurgia da enxaqueca oferece uma opção de tratamento para os pacientes com episódios de enxaqueca incapacitantes, que não respondem a terapêuticas convencionais ou não toleram os seus efeitos adversos, é uma técnica que não é pensada de modo a ser considerada o *gold standard*, nem para ser utilizada para o tratamento agudo, mas uma medida profilática, uma terapêutica específica para pacientes específicos.(6,8)

## Capítulo 9

### Projeções futuras

Apesar da quantidade crescente de dados que apoiam este procedimento e do crescente número de cirurgiões plásticos que realizam esta técnica,(8) esta ainda não está aprovada como sendo o próximo passo no tratamento dos doentes com enxaqueca refratária. Posto isto, a criação de equipas multidisciplinares que permita a colaboração entre cirurgiões plásticos, neurologistas e especialistas na dor, pode levar a esta implementação, contribuindo assim para a melhoria na qualidade de vida dos doentes que sofrem com esta patologia.(10)

A realização de estudos bem desenhados, randomizados e controlados, é necessária para sustentar a eficácia desta técnica e reforçar o seu papel em doentes refratários. O aumento da literacia dos cirurgiões plásticos relativamente a esta técnica pode também facilitar a sua utilização e fazê-la chegar a um maior número de pacientes.

Apesar de ter vindo a despertar o interesse tanto de cirurgiões, como de pacientes e neurologistas, a maioria da literatura relativa ao tratamento cirúrgico da enxaqueca, encontra-se publicada em revistas de cirurgia, com poucos artigos publicados na área da neurologia.(35) É, assim, necessário aumentar o conhecimento dos neurologistas e o seu acesso a literatura fidedigna sobre o tema, para que estes possam participar ativamente na elaboração e realização de estudos envolvendo este procedimento. Só assim será possível a difusão desta técnica e a seleção de um maior número de candidatos para serem intervencionados.

Todos os argumentos apresentados pretendem que, tal como a utilização de toxina botulínica e de tantas outras técnicas inovadoras, a intervenção cirúrgica da enxaqueca possa passar a ser uma técnica não só reconhecida como segura e eficaz, mas também introduzida como opção de fim de linha para os doentes que já tentaram de tudo.

A elaboração do algoritmo de atuação apresentado tem, ainda, como objetivo que o tratamento cirúrgico da enxaqueca seja introduzido na prática clínica, não só em Portugal, onde a técnica não se encontra extensamente difundida, como também no resto do mundo.

## Capítulo 10

### Referências bibliográficas

1. Urhan N, Sağlam Y, Akkaya F, Sağlam O, Şahin H, Uraloğlu M. Long-term results of migraine surgery and the relationship between anatomical variations and pain. *Journal of Plastic, Reconstructive & Aesthetic Surgery*. 2023 Jul;82:284–90.
2. Mateus C, Allen A, Wilkes M, Ribeiro S. The socioeconomic impact of migraine in Portugal [Internet]. Lancaster; 2021 Apr [cited 2023 Aug 15]. Available from: <https://www.lancaster.ac.uk/work-foundation/news-and-events/blog/the-socioeconomic-impact-of-migraine-in-portugal>
3. Guyuron B, Reed D, Kriegler JS, Davis J, Pashmini N, Amini S. A placebo-controlled surgical trial of the treatment of migraine headaches. *Plast Reconstr Surg*. 2009 Aug;124(2):461–8.
4. Faber C, Garcia RM, Davis J, Guyuron B. A socioeconomic analysis of surgical treatment of migraine headaches. *Plast Reconstr Surg*. 2012 Apr;129(4):871–7.
5. Hatf DA, Gutowski KA, Culbertson GR, Zielinski M, Manahan MA. A Comprehensive Review of Surgical Treatment of Migraine Surgery Safety and Efficacy. *Plast Reconstr Surg*. 2020 Aug 1;146(2):187e–95e.
6. Kung TA, Guyuron B, Cederna PS. Migraine surgery: A plastic surgery solution for refractory migraine headache. *Plast Reconstr Surg*. 2011;127(1):181–9.
7. Jameson JL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Loscalzo J. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 20th edition. Vol. 2. New York: McGraw Hill/Medical; 2018. 3096–3103 p.
8. Kung TA, Pannucci CJ, Chamberlain JL, Cederna PS. Migraine surgery practice patterns and attitudes. *Plast Reconstr Surg*. 2012 Mar;129(3):623–8.
9. Guyuron B, Lineberry K, Nahabet EH. A Retrospective Review of the Outcomes of Migraine Surgery in the Adolescent Population. *Plast Reconstr Surg*. 2015 Jun 25;135(6):1700–5.
10. Janis JE, Barker JC, Javadi C, Ducic I, Hagan R, Guyuron B. A review of current evidence in the surgical treatment of migraine headaches. *Plast Reconstr Surg*. 2014 Oct 1;134(4):131S-141S.
11. Gil-Gouveia R, Miranda R. Indirect costs attributed to headache: A nation-wide survey of an active working population. *Cephalalgia*. 2022 Apr 1;42(4–5):317–25.

12. Gfrerer L, Hulsen JH, McLeod MD, Wright EJ, Austen WG. Migraine Surgery: An All or Nothing Phenomenon? Prospective Evaluation of Surgical Outcomes. *Ann Surg.* 2019 May 1;269(5):994–9.
13. Tolner EA, Houben T, Terwindt GM, De Vries B, Ferrari MD, Van Den Maagdenberg AMJM. From migraine genes to mechanisms. *Pain.* 2015 Apr 1;156(4):S64–74.
14. Goadsby PJ, Holland PR, Martins-Oliveira M, Hoffmann J, Schankin C, Akerman S. Pathophysiology of Migraine: A Disorder of Sensory Processing. *Physiol Rev.* 2017;97:553–622.
15. Guyuron B, Kriegler JS, Davis J, Amini SB. Comprehensive surgical treatment of migraine headaches. *Plast Reconstr Surg.* 2005 Jan;115(1):1–9.
16. Mathew PG. A critical evaluation of migraine trigger site deactivation surgery. *Headache.* 2014 Jan;54(1):142–52.
17. Guyuron B, Yohannes E, Miller R, Chim H, Reed D, Chance MR. Electron microscopic and proteomic comparison of terminal branches of the trigeminal nerve in patients with and without migraine headaches. *Plast Reconstr Surg.* 2014;134(5):796e–805e.
18. Perry CJ, Blake P, Buettner C, Papavassiliou E, Schain AJ, Bhasin MK, et al. Upregulation of inflammatory gene transcripts in periosteum of chronic migraineurs: Implications for extracranial origin of headache. *Ann Neurol.* 2016 Jun 1;79(6):1000–13.
19. Burstein R, Blake P, Schain A, Perry C. Extracranial origin of headache. *Curr Opin Neurol.* 2017;30(3):263–71.
20. Lee M, Monson MA, Liu MT, Reed D, Guyuron B. Positive botulinum toxin type a response is a prognosticator for migraine surgery success. *Plast Reconstr Surg.* 2013 Apr;131(4):751–7.
21. Guyuron B, Nahabet E, Khansa I, Reed D, Janis JE. The Current means for detection of migraine headache trigger sites. *Plast Reconstr Surg.* 2015 Oct 1;136(4):860–7.
22. Fischer-Schulte LH, Peng KP. Migraine prodromes and migraine triggers. In: Swanson JW, Matharu M, editors. *Handbook of Clinical Neurology.* Amsterdam [Netherlands] : New York : North-Holland Pub. Co. ; Wiley Interscience Division - John Wiley & Sons, [©1969-; 2023. p. 135–48.
23. Hindiyeh NA, Zhang N, Farrar M, Banerjee P, Lombard L, Aurora SK. The Role of Diet and Nutrition in Migraine Triggers and Treatment: A Systematic Literature Review. *Headache.* 2020 Jul 1;60(7):1300–16.
24. Marmura MJ. Triggers, Protectors, and Predictors in Episodic Migraine. *Curr Pain Headache Rep.* 2018 Dec 1;22(12).

25. Neut D, Fily A, Cuvellier JC, Vallée L. The prevalence of triggers in paediatric migraine: A questionnaire study in 102 children and adolescents. *Journal of Headache and Pain*. 2012 Jan;13(1):61–5.
26. Andress-Rothrock D, King W, Rothrock J. An analysis of migraine triggers in a clinic-based population. *Headache*. 2010 Sep;50(8):1366–70.
27. The American Headache Society Position Statement On Integrating New Migraine Treatments Into Clinical Practice. *Headache*. 2019 Jan 1;59(1):1–18.
28. Silberstein S, Holland FS, Freitag F, Dodick DD, Argoff C, Ashman E. Evidence-based guideline update: Pharmacologic treatment for episodic migraine prevention in adults Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Headache Society. *Neurology [Internet]*. 2012;78:1337–45. Available from: [www.neurology.org](http://www.neurology.org)
29. Larson K, Lee M, Davis J, Guyuron B. Factors contributing to migraine headache surgery failure and success. *Plast Reconstr Surg*. 2011 Nov;128(5):1069–75.
30. Guyuron B, Kriegler JS, Davis J, Amini SB. Five-year outcome of surgical treatment of migraine headaches. *Plast Reconstr Surg*. 2011 Feb;127(2):603–8.
31. Botulinum toxin A (Allergan). AGN 191622, Botox. *Drugs R D*. 1999;2(6):381–2.
32. Schoenbrunner AR, Khansa I, Janis JE. Cost-Effectiveness of Long-Term, Targeted OnabotulinumtoxinA versus Peripheral Trigger Site Deactivation Surgery for the Treatment of Refractory Migraine Headaches. *Plast Reconstr Surg*. 2020 Feb 1;145(2):401e–6e.
33. Guyuron B, Varghai A, Michelow BJ, Thomas T, Davis J. Cosmetic Corrugator Supercilii Muscle Resection and Migraine Headaches. *Plastic Reconstructive Surgery*. 2000;106:429–35.
34. Guyuron B. Is migraine surgery ready for prime time? the surgical team's view. *Headache*. 2015 Nov 1;55(10):1464–73.
35. Gfrerer L, Guyuron B. Surgical treatment of migraine headaches. *Acta Neurol Belg*. 2017 Mar 1;117(1):27–32.
36. Gfrerer L, Austen WG, Janis JE. Migraine Surgery. *Plast Reconstr Surg Glob Open*. 2019 Jul 1;7(7):e2291.
37. Gfrerer L, Lans J, Faulkner HR, Nota S, Bot AGJ, Austen WG. Ability to Cope with Pain Puts Migraine Surgery Patients in Perspective. *Plast Reconstr Surg*. 2018 Jan 1;141(1):169–74.
38. Janis JE, Hatef DA, Ducic I, Ahmad J, Wong C, Hoxworth RE, et al. Anatomy of the auriculotemporal nerve: Variations in its relationship to the superficial temporal artery

- and implications for the treatment of migraine headaches. *Plast Reconstr Surg.* 2010 May;125(5):1422–8.
39. Gfrerer L, Guyuron B. Interface Between Cosmetic and Migraine Surgery. *Aesthetic Plast Surg.* 2017 Oct 1;41(5):1096–9.
  40. Janis JE, Hatef DA, Thakar H, Reece EM, McCluskey PD, Schaub TA, et al. The zygomaticotemporal branch of the trigeminal nerve: Part II. Anatomical variations. *Plast Reconstr Surg.* 2010 Aug;126(2):435–42.
  41. Shimizu S, Oka H, Osawa S, Fukushima Y, Utsuki S, Tanaka R, et al. Can proximity of the occipital artery to the greater occipital nerve act as a cause of idiopathic greater occipital neuralgia? An anatomical and histological evaluation of the artery-nerve relationship. *Plast Reconstr Surg.* 2007 Jun;119(7):2029–34.
  42. Janis JE, Hatef DA, Ducic I, Reece EM, Hamawy AH, Becker S, et al. The Anatomy of the Greater Occipital Nerve: Part II. Compression Point Topography. *Plast Reconstr Surg.* 2010 Nov;126(5):1563–72.
  43. Janis JE, Khansa I. Surgical Anatomy of the Frontal and Occipital Trigger Sites. In: Guyuron B, editor. *Migraine Surgery.* 1st edition. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG; 2018. p. 17–24.
  44. Ducic I, Hartmann EC, Larson EE. Indications and outcomes for surgical treatment of patients with chronic migraine headaches caused by occipital neuralgia. *Plast Reconstr Surg.* 2009 May;123(5):1453–61.
  45. Dash KS, Janis JE, Guyuron B. The lesser and third occipital nerves and migraine headaches. *Plast Reconstr Surg.* 2005 May;115(6):1752–8.
  46. Guyuron B, Tucker T, Davis J. Surgical Treatment of Migraine Headaches. *Plast Reconstr Surg.* 2002;109(7):2183–9.
  47. Dirnberger F, Becker K. Surgical treatment of migraine headaches by corrugator muscle resection. Vol. 114, *Plastic and Reconstructive Surgery.* 2004. p. 652–7.
  48. Janis JE. Discussion: Five-year outcome of surgical treatment of migraine headaches. *Plast Reconstr Surg.* 2011 Feb;127(2):609–10.
  49. Poggi JT, Grizzell BE, Helmer SD. Confirmation of surgical decompression to relieve migraine headaches. *Plast Reconstr Surg.* 2008 Jul;122(1):115–22.
  50. Janis JE, Dhanik A, Howard JH. Validation of the peripheral trigger point theory of migraine headaches: Single-surgeon experience using botulinum toxin and surgical decompression. *Plast Reconstr Surg.* 2011 Jul;128(1):123–31.
  51. Lin SH, Lin HC, Jeng CH, Hsieh CH, Lin YH, Chen CC. Experience of surgical treatment for occipital migraine in Taiwan. *Ann Plast Surg.* 2016;76:S80–4.

52. Alizadeh K, Kreinices JB, Smiley A, Gachabayov M. Clinical Outcome of Nerve Decompression Surgery for Migraine Improves with Nerve Wrap. *Plast Reconstr Surg Glob Open*. 2021 Oct 22;9(10):e3886.
53. Gfrerer L, Maman DY, Tessler O, Austen WG. Nonendoscopic deactivation of nerve triggers in migraine headache patients: Surgical technique and outcomes. *Plast Reconstr Surg*. 2014;134(4):771–8.
54. Peled ZM. A Novel Surgical Approach to Chronic Temporal Headaches. *Plast Reconstr Surg*. 2016 May 1;137(5):1597–600.
55. Egan KG, Israel JS, Ghasemzadeh R, Afifi AM. Evaluation of migraine surgery outcomes through social media. *Plast Reconstr Surg Glob Open*. 2016;4(10).
56. McGeeney BE. Migraine trigger site surgery is all placebo. *Headache*. 2015 Nov 1;55(10):1461–3.
57. Loder E, Weizenbaum E, Frishberg B, Silberstein S. Choosing wisely in headache medicine: The american headache society's list of five things physicians and patients should question. *Headache*. 2013 Nov;53(10):1651–9.
58. Punjabi A, Brown M, Guyuron B. Emergence of secondary trigger sites after primary migraine surgery. *Plast Reconstr Surg*. 2016;137(4):712e–6e.