

A Qualidade do Sono enquanto fator de risco na etiologia da Enxaqueca

Diana Maria Fernandes dos Santos

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

Orientador: Prof. Doutor Francisco José Alvarez Pérez
Co-orientadora: Dra. Ana Rita Leite Cruz

Abril de 2022

“Whereas the beautiful is limited, the sublime is limitless, so that the mind in the presence of the sublime, attempting to imagine what it cannot, has pain in the failure but pleasure in contemplating the immensity of the attempt.”

Immanuel Kant

Dedicatória

À Medicina, e à sua inerente busca interminável pelo saber.

Agradecimentos

Ao meu orientador, Dr. Francisco Alvarez, por se ter mostrado incansável no seu apoio deste projeto e pela constante motivação e aconselhamento.

Uma palavra de agradecimento ao Professor Doutor Miguel Castelo Branco, por ser um exemplo de primar sempre por mais e melhor.

Um profundo agradecimento à minha co-orientadora e conselheira, Dra. Rita Cruz, a quem devo muito mais do que é possível expressar.

Aos meus pais e ao meu irmão, as minhas eternas fontes de apoio e a casa a que sempre regresso.

Às minhas tias e aos meus avós, um pilar insubstituível em todo este percurso.

Às minhas amigas de infância, que fazem da distância nada mais que um fortalecer da amizade.

Aos que tornaram estes 6 anos e esta cidade num lar inigualável: Mónica, Mesquita, Sabbo, Lobão, Martingo, Lucas e Moreira. A serra viveu-se mais quente convosco.

À Carolina, Alexandra e Tomás, a quem deixo um pouco de mim na Covilhã.

À AAUBI, que durante 2 anos me fez crescer e encarar o meu caminho de um modo totalmente diferente.

À Covilhã. Que não me viu nascer, mas que indubitavelmente me moldou. A tudo o que nela deixo, e a tudo o que dela levo.

Por fim, à Medicina. Que continue a ser o fascínio que me trouxe até aqui hoje.

Obrigado.

Resumo

Introdução: A enxaqueca é uma doença multifatorial e de grande impacto nas atividades diárias dos doentes. Esta manifesta-se maioritariamente como uma cefaleia moderada a intensa afetada pela atividade física, luz brilhante, barulhos altos e diferentes odores, sendo de realçar o papel da qualidade de sono na sua etiologia e agravamento. O ciclo sono-vigília é um estado cerebral ativo complexo resultante de múltiplos mecanismos que determinam suas características, intensidade e distribuição ao longo do dia. A maioria dos pacientes que apresentam enxaqueca apresentam, concomitantemente, uma pior qualidade de sono, seja esta reportada isoladamente ou sob a forma de patologias de sono. Este distúrbio de sono apresenta-se, então, como um ponto de interesse enquanto *trigger* de crises de enxaqueca e possível cronificação da mesma.

Material e métodos: Esta monografia teve como base a pesquisa e análise de artigos referentes ao tema através do motor de busca PubMed, com recurso às palavras-chave “migraine” e “sleep”, assim como “headache” ou “sleep quality”. A pesquisa incluiu revisões, revisões sistemáticas, meta-análises e estudos aleatorizados e controlados, com um limite temporal de 10 anos (artigos publicados a partir de 2011, inclusive).

Resultados: Vários estudos corroboram a existência de disfunção de áreas anatómicas e vias comuns a patologias de sono e enxaqueca, nomeadamente o hipotálamo, tálamo e locus coeruleus, através de neurotransmissores como serotonina e dopamina. É, contudo, controverso o modo como as várias patologias de sono influenciam o modo de apresentação da enxaqueca, sendo que parece haver uma forte relação entre a insónia e a enxaqueca mas, por outro lado, a sua relação com a apneia obstrutiva do sono e síndrome das pernas inquietas permanece pouco esclarecida. Adicionalmente, os resultados do tratamento dos distúrbios de sono e das suas consequências na enxaqueca não foram lineares, reportando-se, no entanto, resultados benéficos do uso da Terapia Cognitivo-Comportamental na insónia e do tratamento com CPAP na apneia obstrutiva do sono.

Conclusões: Esta monografia reforça a necessidade de estudos mais aprofundados quanto à fisiopatologia que une a má qualidade de sono à enxaqueca, possibilitando, a partir duma maior compreensão da mesma, uma melhor gestão da enxaqueca e uma melhor abordagem à patologia do sono enquanto sua comorbilidade.

Palavras-chave

Enxaqueca;cefaleia;qualidade de sono;sono

A Qualidade do Sono enquanto fator de risco na etiologia da Enxaqueca

Abstract

Introduction: Migraine is a multifaceted disease with a great impact in people's day to day activities. It manifests mainly as a moderate to intense headache which is affected by physical activity, bright lights, loud noises and different smells, though the quality of sleep also plays an important role in its etiology and exacerbation. The sleep-wake cycle is a complex mental state which results from multiple mechanisms that determine its characteristics, intensity and distribution throughout the day. The majority of patients that present with migraine also present a worsened sleep quality, whether this be reported isolated or alongside a sleep-related disease. This sleep alteration presents as a key interest as a trigger of migraine exacerbations and possible migraine chronification.

Material and methods: This paper was based on the research and analyses of articles contemplating the theme in question, researched through PubMed and using the keywords "migraine" and "sleep", later complemented with "headache" or "sleep quality". This research included reviews, systematic reviews, meta-analyses and randomized and controlled trials, within a time range of 10 years (articles published during and after 2011).

Results: Multiple studies have corroborated the changes in the proper functionality of several common anatomical areas and pathways to both sleep pathologies and migraine, namely the hypothalamus, thalamus and locus coeruleus, through neurotransmitters as serotonin and dopamine. Controversy remains, however, as to the way different sleep pathologies influence the course of migraine; on the one hand, there seems to be a strong relationship between insomnia and migraine, but, on the other hand, its relationship with obstructive sleep apnea and restless leg syndrome still raises some doubts. Additionally, results from management of sleep pathologies and its consequence on the course of migraine have not been linear, though positive results have been reported regarding the usage of Cognitive-Behavioral Therapy in insomnia and the use of CPAP in obstructive sleep apnea.

Conclusions: This paper reinstates the necessity of a deeper understanding regarding the physiopathology that united a poor quality of sleep and migraine, with hopes that, through a better understanding of this connection, there can be improvements on migraine management and a better approach to sleep pathology as its comorbidity.

Keywords

Migraine; headache; sleep quality; sleep

Índice

Dedicatória.....	v
Agradecimentos.....	vii
Resumo.....	ix
Palavras-chave.....	ix
Abstract.....	xi
Keywords.....	xii
Índice.....	xiii
Lista de Figuras.....	xv
Lista de Acrónimos.....	xvii
Introdução.....	1
Objetivo.....	2
Metodologia.....	3
ENXAQUECA	5
Definição e Epidemiologia.....	5
Apresentação clínica.....	5
Fisiopatologia.....	6
Fatores de risco.....	8
Terapêutica.....	9
SONO	11
Fisiologia do sono.....	11
Patologias.....	12
SONO E ENXAQUECA: UMA RELAÇÃO BIDIRECCIONAL?	15
Observações clínicas.....	15
Áreas anatómicas sobreponíveis e mecanismos fisiopatológicos.....	20
Consequências terapêuticas.....	23
CONCLUSÃO	27
BIBLIOGRAFIA	29

Lista de Figuras

Figura 1 – Vias fisiológicas ascendentes e descendentes envolvidas no processamento da dor a nível trigeminovascular.....	7
Figura 2 - Ciclo do sono.....	11

Lista de Acrónimos

GRP	Gabinete de Relações Públicas
UBI	Universidade da Beira Interior
5-HT	5-hidroxitriptamina
ACP	Área cinzenta periaqueductal
CGRP	Péptido relacionado com o gene da calcitonina
CPAP	Pressão positiva contínua na via aérea
CTG	Complexo trigemino-cervical
DEB	Dream Enacting Behaviour
GABA	Ácido Gama-Aminobutírico
GT	Gânglio Trigeminal
ICD-10-CM	International Classification of Diseases, 10th Edition, Clinical Modification
ICHD	International Classification of Headache Disorders
LC	Locus Coeruleus
MRV	Medula Rostral Ventromedial
NOS	Sintetase de Óxido Nítrico
NREM	Non Rapid Eye Movement
PACAP	Polipeptídeo Ativador da Adenilato Ciclase Pituitária
PAG	Área Cinzenta Periaqueductal
PET	Tomografia por emissão de protões
PSIQ	Pittsburgh Sleep Quality Index
RLS	Restless Leg Syndrome
SAOS	Síndrome de Apneia do Sono Obstrutiva
VLPO	Núcleo Pré-óptico Ventrolateral

Introdução

A enxaqueca é hoje considerada a mais comum causa de incapacidade de etiologia neurológica, afetando cerca de 15% das mulheres e 6% dos homens, mundialmente, ao longo do período de um ano. Tendo por base uma alteração a nível do processamento neuronal central, clinicamente, esta ir-se-á manifestar através da associação da cefaleia a outros tipos de manifestações neurológicas, tais como hipersensibilidade à luz, som e movimento, podendo ainda ser acompanhada de náuseas e vómitos. Há, ainda, uma associação considerável a auras – alterações predominantemente no campo da visão –, sendo que cerca de 1/4 dos pacientes que sofrem de enxaqueca crónica reportam o seu aparecimento antes, ou até após o início da cefaleia.

Há muito estudada como uma patologia multifatorial, variados triggers têm sido apontados como possíveis desencadeantes de episódios recorrentes de enxaqueca. De entre os mais seguramente estabelecidos, realçamos a pobre qualidade de sono, mudanças climáticas e de alimentação, variações hormonais (p.e. contraceptivos orais que contenham estrogénio) e stress.

O ciclo sono-vigília, e nomeadamente a pouca qualidade de sono - principal fator de risco em análise - é um estado cerebral ativo complexo resultante de múltiplos mecanismos que determinam suas características, intensidade e distribuição ao longo do dia. Este ciclo é mediado através do hipotálamo por mecanismos que seguem um modelo de “flip flop switch” - segundo este modelo, há uma permuta, no hipotálamo, entre a ativação e inibição dos mecanismos que permitem a estimulação do estado de vigília, realizando, assim, a permuta entre um estado desperto e um estado de sono.

De facto, estudos recentes têm evoluído no sentido de determinar pontos comuns entre a disfunção sono-vigília e a conseqüente enxaqueca, assim como o papel da restauração de uma boa qualidade de sono na resolução de episódios persistentes. Várias redes corticais no tronco cerebral envolvidas na fisiopatologia do sono têm, recentemente, sido implicadas também no processamento central da dor da enxaqueca, associado ainda a moléculas sinalizadoras comuns ao sono e enxaqueca – serotonina, dopamina – assim como localizações anatómicas comuns, apontando o hipotálamo como grande interveniente nestes dois processos. Estes estudos evoluem no sentido de corroborar os achados clínicos já estabelecidos, uma vez que a maioria dos pacientes que apresentam enxaqueca apresentam, também, insónia, incluindo dificuldade a iniciar o sono, dificuldade em permanecer acordado e uma má qualidade de sono.

Objetivo

Nesse sentido, o objetivo desta tese prende-se na revisão e análise do estado de arte dos mecanismos através dos quais as diferentes patologias de sono poderão influenciar o desenvolvimento e a cronicidade das enxaquecas, assim como o efeito das enxaquecas na própria qualidade de sono, potencialmente criando um ciclo não facilmente tratável sem uma compreensão mais profunda da sua própria fisiopatologia.

Metodologia

Foi realizada uma pesquisa bibliográfica na base de dados MEDLINE (PubMed) utilizando os termos “migraine” e “sleep”, sendo posteriormente complementada a pesquisa com os termos “headache” ou “sleep quality”. Foram também exploradas outras bibliografias comumente usadas neste campo (ex: *Harrison's Principles of Internal Medicine, 20e*).

Nos parâmetros de pesquisa selecionados, restringimos a recolha de informação a revisões, revisões sistemáticas, meta-análises e estudos aleatorizados e controlados. De modo a reunir a informação mais recente e atualizada, foi colocado um limite temporal de 10 anos, sendo apenas recolhidos os artigos com data posterior a 2011, inclusive, e publicados em língua inglesa, portuguesa ou espanhola, até o mês de junho de 2021. Foram, ainda, excluídos os artigos de menor relevância para com o nosso tema, com número reduzido de citações ou de menor impacto no campo científico.

Por último, e uma vez que nos propomos a rever e analisar o estado de arte da relação entre a enxaqueca e o sono nos adultos, bem como os mecanismos fisiopatológicos por detrás dos mesmos, eliminamos da nossa pesquisa todos os resultados referentes a idades pediátricas (inclusive idades adolescentes).

A Qualidade do Sono enquanto fator de risco na etiologia da Enxaqueca

ENXAQUECA

Definição e Epidemiologia

A enxaqueca é considerada um distúrbio neurovascular com grande impacto na sociedade, inserindo-se na categoria de Cefaleia Primária, juntamente com a Cefaleia de Tensão e Cefaleias Trigeminais Autonómicas, e afirmando-se como a segunda maior causa de cefaleia e a mais importante causa de incapacidade relacionada com cefaleia em todo o mundo. É, ainda, de referir que a sua incapacidade tem graves consequências para com a sociedade em si, sendo uma conhecida fonte de perda de produtividade e acentuada diminuição de qualidade de vida (1–5).

Embora a sua prevalência seja relativamente incerta, estima-se um valor de cerca de 15% globalmente, sendo que é conhecido que afeta em maior escala o sexo feminino, numa proporção estimada de duas a três vezes maior prevalência em relação ao sexo masculino (2,4,6). Apesar de ocorrer em todas as idades, esta é mais comum em jovens adultos, sendo os picos epidemiológicos variáveis entre os 18 e 50 anos (1,2,7).

Sabe-se, adicionalmente, que há uma variação dentro das próprias categorias de apresentação, podendo esta ser classificada, segundo os critérios da International Classification of Headache Disorders – ICHD-3 – como: Enxaqueca com aura, Enxaqueca sem aura e Enxaqueca crónica.

Apresentação clínica

A enxaqueca decorre, habitualmente, em 3 fases clínicas: fase premonitória ou prodrómica, fase de cefaleia e fase posdrómica, sendo relativamente comum existir uma quarta fase denominada de “aura”, que representa um ocasional distúrbio cortical transitório (3,4).

É de realçar que, podendo haver sobreposição entre as diferentes fases, existem sintomas e manifestações característicos das mesmas. Aquando da fase premonitória ou prodrómica, é frequente a deteção de bocejos, fadiga e dificuldade de concentração. Após a instalação da cefaleia, estes sintomas transitam para outras manifestações como náusea, lacrimejo ou olhos vermelhos – manifestações autonómicas- , podendo estas prologarem-se para lá da fase da cefaleia (8,9).

Tipicamente, os sintomas apresentados são facilmente reconhecíveis, prendendo-se por uma dor de cabeça unilateral, ou, menos frequentemente, bilateral, e pulsátil, acompanhada maioritariamente por náuseas, vômitos, fotofobia e/ou fonofobia, classificando-se a intensidade da dor entre moderada a severa. Nos casos em que se desenvolve uma aura, esta é, em 90% das situações, uma manifestação visual de uma alteração neurológica transitória focal, ainda que se possa apresentar como uma alteração sensitiva, motora, de linguagem ou de discurso (1,4,7).

Contudo, e apesar das apresentações típicas, é de notar que a enxaqueca poderá revelar-se como altamente heterogénea ao longo da vida, podendo surgir em diferentes alturas do dia, entrar em

remissão ou, em alguns casos, evoluir para a cronicidade. É entendido por Enxaqueca Crónica a cefaleia que ocorre em 15 ou mais dias num mês por mais que 3 meses, sendo, pelo menos, 8 desses 15 dias uma cefaleia com características de enxaqueca. Este estado contribui para uma deterioração da qualidade de vida do doente, assim como uma maior dificuldade de gestão do mesmo (5,10–13).

Fisiopatologia

Apesar de, nos dias de hoje, termos uma melhor compreensão das vias fisiopatológicas envolvidas no aparecimento, desenvolvimento e reincidência da enxaqueca, muitos pormenores permanecem ainda por esclarecer. Considera-se, no entanto, que esta se prende numa alteração da excitabilidade cerebral, decorrendo simultaneamente com dilatação das artérias e vasos intracerebrais e ativação da via trigeminovascular (4,7–9,14).

Pensa-se que o sistema trigeminovascular seja ativado aquando de uma crise de enxaqueca, captando aferências nociceptivas intra e extracranianas que viajam até ao núcleo caudal trigeminal e complexo trigeminocervical. Estes, posteriormente, reenviam esta informação a múltiplas áreas no cérebro, ativando as vias da dor (nociceptivas). Destas áreas, foi já estudada e comprovada a influência na enxaqueca do tronco cerebral, área cinzenta periaqueductal - PAG, núcleo dorsal da rafe, locus coeruleus, tálamo, hipotálamo e múltiplas áreas corticais. De facto, as tomografias por emissão de positrões – PET – mostram a ativação dos núcleos dorsais da rafe, locus coeruleus, área cinzenta periaqueductal e hipotálamo no curso de uma crise aguda de enxaqueca (3,4,7,14).

Aquando da ativação do sistema trigeminovascular há, também, a libertação de neuropeptídeos nos terminais sensitivos, teorizando-se que esta libertação resulte em inflamação neurogénica associada a vasodilatação cerebral. De entre estes neuropeptídeos, é já documentado o papel do péptido relacionado com o gene da calcitonina – CGRP -, da substância P, do polipeptídeo ativador da adenilato ciclase pituitária – PACAP -, do peptídeo intestinal vasoativo e da sintetase de óxido nítrico – NOS (3,4,7,8,14–18).

É ainda de notar que os dois principais neurotransmissores envolvidos na fisiopatologia da enxaqueca – serotonina e dopamina – têm a sua origem nas projeções serotoninérgicas do tronco cerebral – núcleos da rafe - e da área periaqueductal cinzenta, respetivamente. Sabe-se que a serotonina participa ativamente na vasoconstrição arterial, modulando ainda o córtex cerebral, sistema vascular e sistema trigeminal. O papel da dopamina, dependente da função do hipotálamo, é particularmente detetável pela presença de sintomas característicos de um excesso de dopamina, frequentemente detetados premonitoriamente a uma crise, tais como bocejos, náusea e vômitos. Curiosamente, um estudo conduzido por Suzuki et al., em 2018, concluiu que, após a instalação da doença de Parkinson, a gravidade da cefaleia e enxaqueca diminuiu, apesar de a enxaqueca permanecer interligada com a depressão e distúrbios de sono

A Qualidade do Sono enquanto fator de risco na etiologia da Enxaqueca

detetados na doença de Parkinson. Considera-se que a disfunção das vias serotoninérgicas e dopaminérgicas é a responsável pelas alterações sensitivas e sensoriais presentes nas enxaquecas e, portanto, é nestas vias que se baseia a terapêutica da crise aguda da enxaqueca, através dos triptanos – antagonistas dos recetores de serotonina (5-HT) - e os antagonistas de recetores da dopamina (3,7,16,18–20).

Mais recentemente, novos estudos têm surgido numa tentativa de implicar as orexinas A e B, neuropeptídeos sintetizados no hipotálamo, neste complexo processo fisiopatológico. Especula-se que, devido ao seu já reconhecido papel no ciclo sono-vigília e na modulação nociceptiva, em particular no sistema trigeminal, estas possam influenciar a periodicidade circadiana aparentemente presente nas enxaquecas, assim como a sua relação com distúrbios e alterações de sono e, potencialmente, representar um novo alvo terapêutico a nível de modulação nociceptiva. Existem, ainda, dados recolhidos que apontam para um nível elevado de orexinas aquando do início de uma crise de enxaqueca. Adicionalmente, os neurónios secretores de serotonina recebem projeções orexinérgicas provenientes do hipotálamo, implicando as orexinas na modulação da serotonina na fisiopatologia da enxaqueca (8,13,15,19).

Há, ainda, que referir o potencial papel da melatonina, comumente reportada na fisiopatologia do sono. Foi relatada uma diminuição dos níveis de melatonina nos pacientes que sofrem de enxaqueca, sendo esta diminuição independente da idade. Adicionalmente, é possível que os recetores da melatonina estejam envolvidos na modulação da dor, nomeadamente através de uma ação antinociceptiva (19).

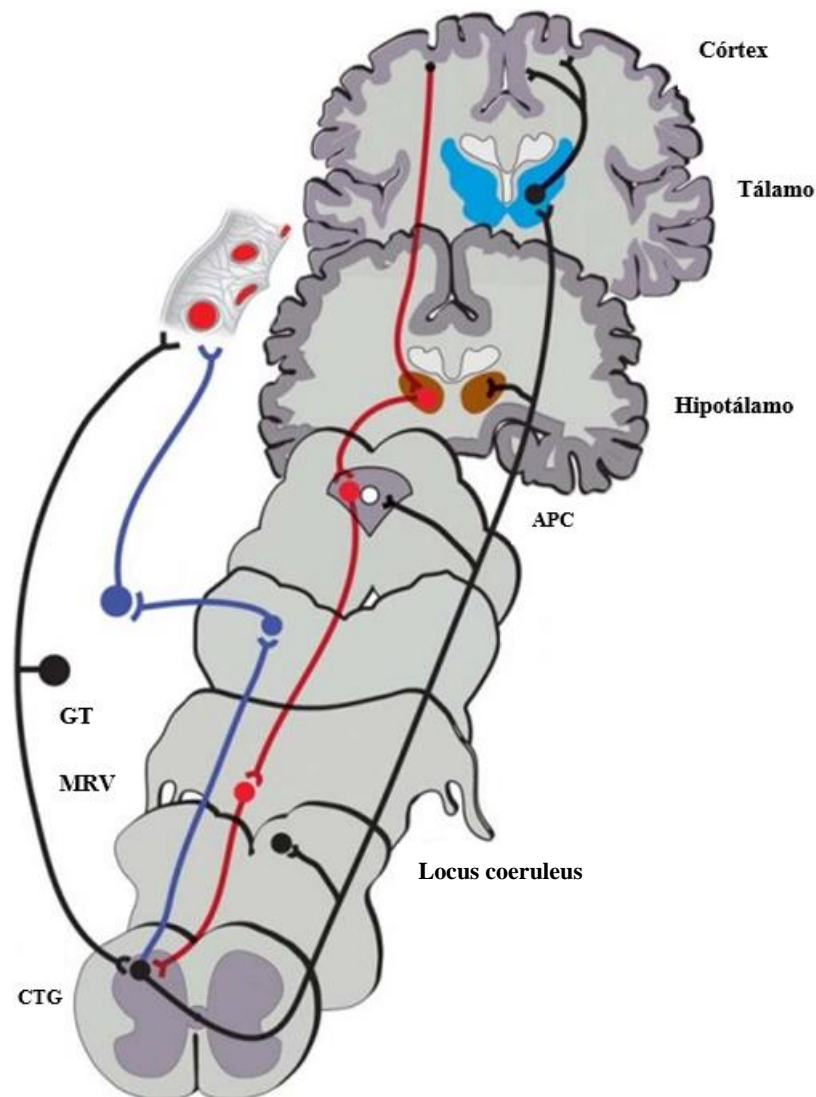


Figura 1- Vias fisiológicas ascendentes e descendentes envolvidas no processamento da dor a nível trigeminovascular. Figura traduzida e adaptada de *Biology of Neuropeptides: Orexinergic Involvement in Primary Headache Disorders*.

As aferências originadas no gânglio trigeminal (GT) inervam as estruturas intra e extra-cranianas e sinapsam nos neurónios de segunda ordem no complexo trigemino-cervical (CTG). As projeções ascendentes do CTG terminam, entre outros, no locus coeruleus (LC), área cinzenta periaquedutal (ACP), e múltiplos núcleos talâmicos e hipotalâmicos, assim como no córtex. Adicionalmente, o CTG é regulado por vias moduladoras descendentes (linhas vermelhas) através de projeções originados no córtex, ACP e medula rostral ventromedial (MRV).

Fatores de risco

É reconhecido na história natural da enxaqueca a presença de “*triggers*”, definindo-se estes como fatores de ativação e desencadeamento, ou mesmo de agravamento, de uma crise de enxaqueca. É teorizado que estes tenham um papel na vasoconstrição ou vasodilatação dos vasos sanguíneos, ou mesmo na ativação direta do córtex ou dos nociceptores, contribuindo assim para a fisiopatologia da enxaqueca. Adicionalmente, a hiperexcitação cortical que se pensa

A Qualidade do Sono enquanto fator de risco na etiologia da Enxaqueca

estar presente no cérebro de pacientes que sofrem de enxaqueca poderá predispor à maior influência destes *triggers* no desencadear de uma nova crise (3,21,22).

Apesar da pleora de *triggers* já identificados nesta patologia, os mais comumente reportados são as flutuações hormonais (maioritariamente presentes aquando do período menstrual), alterações meteorológicas, stress, ruídos ou odores fortes, alimentação e distúrbios do sono. De acordo com vários estudos, cerca de metade das pessoas que sofrem de enxaqueca relatam distúrbios de sono ocasionais, e até um terço das pessoas relatam-nos frequentemente (3,6,11,14,21,23).

Mais recentemente, uma meta-análise concluiu que, de entre 15 *triggers* estudados, os distúrbios de sono ocupavam o segundo lugar, sendo, por isso, um *trigger* extremamente frequente nesta patologia (24).

Adicionalmente ao papel dos *triggers*, foi também reportado um conjunto de comorbilidades que frequentemente se observavam associadas à enxaqueca. Entre elas, é de destacar a obesidade, síndrome metabólico, apneia do sono, depressão e insónia, que sinergicamente contribuem para uma mais difícil gestão do doente (23,25,26).

Apesar de não serem ainda cientificamente comprovadas as vias fisiopatológicas de cronificação da enxaqueca, suspeita-se que determinados *triggers* e comorbilidades identificadas participem ativamente neste processo, tendo já sido considerados como fatores de risco de cronificação a diminuição da qualidade de sono e distúrbios de sono, assim como obesidade, síndromes de dor crónica, e eventos de vida que impliquem stress. É possível, deste modo, observar um importante papel nas alterações do sono, tanto enquanto *triggers* de uma crise, comorbilidade ou, ainda, enquanto risco de cronificação da enxaqueca (10,12).

Terapêutica

A base terapêutica das enxaquecas divide-se, na sua generalidade, em dois componentes essenciais: tratamento não farmacológico e tratamento farmacológico, podendo subdividir este último em tratamento preventivo e tratamento agudo (3).

Quanto ao tratamento não farmacológico, este baseia-se maioritariamente num controlo dos *triggers* conhecidos para determinada enxaqueca, assim como a manutenção de um estilo de vida saudável. Nomeadamente, é recomendada uma dieta equilibrada, com refeições consistentes e frequente hidratação, intercalada com exercício físico e um padrão de sono regular, evitando níveis de stress oscilantes. É ainda aconselhada a evitação de cafeína e álcool por possíveis efeitos deletérios (3,27).

A Qualidade do Sono enquanto fator de risco na etiologia da Enxaqueca

A base farmacológica do tratamento da enxaqueca apoia-se em dois grandes pilares: tratamento preventivo e tratamento agudo das crises.

É recomendado, a nível de tratamento agudo – após a instalação da crise – que sejam utilizados triptanos, ou seja, agonistas dos recetores 5-HT_{1B} e 5-HT_{1D}, que, por sua vez, levam a uma vasoconstrição enquanto interrompem a sinalização nociceptiva envolvida na crise. Para além da utilização destes medicamentos, pode-se, simultaneamente, adicionar anti-inflamatórios não esteroides e antagonistas de recetores de dopamina. Estes agentes, em administração oral, têm uma eficácia reportada entre 50 a 70% por crise (3,19).

Novos tratamentos estão, neste momento, em estudo, focando-se particularmente na análise de um futuro papel da melatonina, dos antagonistas do péptido relacionado ao gene da calcitonina, dos anticorpos monoclonais e dos antagonistas das orexinas no tratamento das enxaquecas (7,8).

De modo a prevenir uma crise de enxaqueca, ou seja, diminuir a frequência com que as mesmas decorrem em determinado doente, foi estudado e aplicado um tratamento preventivo das enxaquecas, baseando-se este na utilização de propranolol, valproato de sódio ou topiramato (3).

SONO

Fisiologia do sono

O sono desempenha um papel fundamental na regulação de variadíssimas funções fisiológicas, sendo o mesmo regulado intrinsecamente, em parte, pelo nosso relógio circadiano endógeno. Pensa-se que este seja essencial na restituição e recuperação do organismo, tendo sido recentemente implicado na atividade do sistema “*glymphatic*”, que, por sua vez, se define como um sistema de limpeza de resíduos resultantes da atividade do sistema nervoso central. É, ainda, conhecida a influência do sono no sistema imunitário e nas variadas funções cognitivas (7,11,18,28,29).

Anatomicamente, o grande responsável pela gestão dos mecanismos de estimulação e inibição do sono é o hipotálamo, contendo este o chamado “*flip-flop switch*”. Este consiste em dois conjuntos principais de vias que, separadamente, são ativadas de modo a impulsionar o início do sono ou, pelo contrário, impedi-lo. O hipotálamo retém o poder de, a qualquer momento, abruptamente inibir o sono e promover a vigília, e, num momento posterior, promover o sono e inibir a vigília (18,29).

Responsáveis pela manutenção da vigília, foram já estudados e documentados os neurónios sintetizadores dos neuropeptídeos orexinas (A e B), que, por sua vez, são inibidos pelas projeções ascendentes do núcleo pré-óptico ventrolateral (VLPO), cujos neurónios permanecerão ativos durante o sono. Para além das orexinas, há ainda que realçar o papel de vários núcleos presentes no tronco cerebral, nomeadamente os núcleos produtores de acetilcolina que, ao ativarem o córtex cerebral através do tálamo, contribuem para um estado de vigília mantida, assim como o papel da substância cinzenta periaqueductal, nomeadamente da sua porção ventrolateral, nestas mesmas vias inibitórias de sono. Especula-se, ainda, quanto ao papel da serotonina e, conseqüentemente, dos núcleos dorsais da rafe produtores de serotonina na fisiopatologia do sono, pensando-se que a sua função se prenda na inibição dos neurónios indutores de sono REM. O seu papel é, no entanto, controverso, uma vez que a serotonina parece, ainda, ser relevante na manutenção do sono (7,18,19,29,30).

Por outro lado, os neurónios promotores de sono presentes no núcleo pré-óptico ventrolateral – VLPO - estimulam a indução do sono NREM e REM, projetando-se para o *locus coeruleus* e núcleos dorsais da rafe, entre outras localizações anatómicas. Estes neurónios são, ainda, ativados pela adenosina, cuja acumulação se relaciona com a indução do sono. Também já extensamente estudada enquanto estimuladora do sono, a secreção da melatonina pela glândula pineal, cuja síntese e secreção – maior durante a noite - são devidas ao núcleo supraquiasmático (hipotálamo), irá inibir a atividade neuronal do sistema nervoso central de modo a proporcionar a instalação do sono (18,29,31).

A Qualidade do Sono enquanto fator de risco na etiologia da Enxaqueca

consequentemente, a qualidade de vida. A qualidade de sono é uma queixa comum de muitos doentes, apesar de ser algo desafiante de avaliar objetivamente – estudos polissonográficos, por exemplo, não se encontram disponíveis em larga escala de modo a avaliar todas as queixas de diminuição de qualidade de sono. No entanto, têm vindo a ser desenvolvidas várias escalas de avaliação subjetiva deste sintoma, sendo atualmente a mais utilizada a escala PSIQ – “*Pittsburgh Sleep Quality Index*” (32).

A qualidade de sono pode, ainda, ser objetivada através de um conjunto de parâmetros, entre eles: Quantidade Total de Sono, Latência de Sono, Manutenção de Sono e Eficiência do sono (32).

Na International Classification of Diseases, 10th Edition, Clinical Modification (ICD-10-CM), as perturbações de sono foram divididas em diferentes categorias, sendo elas: insónia, parassónias, hipersónias, distúrbios do ritmo circadiano, distúrbios de sono relacionados com a respiração, distúrbios relacionados com sono e outros distúrbios de sono. Existe, também, uma conexão entre estes distúrbios de sono e a prevalência concomitante de cefaleia, sendo que várias patologias com conseqüente diminuição da qualidade de sono – apneia do sono obstrutiva, insónia – podem causar e perpetuar cefaleia em alguns doentes (7,22,33,34).

A insónia apresenta-se como um distúrbio altamente prevalente na atualidade, estimando-se que cerca de um terço da população adulta reporte sintomas de insónia, com uma menor percentagem – cerca de 10% - apresentando critérios de insónia crónica, ou seja, uma insónia que ocorre pelo menos 3 vezes por semana, por mais de 3 meses. A insónia parece, ainda, ser o distúrbio de sono mais comum detetado em pacientes que sofrem de enxaqueca crónica (3,35,36).

Coloca-se a hipótese de que a insónia resulte de uma disfunção hipotalâmica do “*flip-flop switch*”, especificamente na área pré-óptica ventrolateral, que irá desregular os mecanismos de ativação e inibição do sono. É, ainda, de notar que o sono REM, nestes indivíduos, sofre alterações, sendo encurtado em duração e mais fragmentado (29,35,37).

Existem estratégias amplamente aplicadas para melhorar hábitos de sono no contexto de insónia e outras patologias de sono. Entre estas, é de realçar a Terapia Comportamental Cognitiva para Insónia, que compreende técnicas simples como restrição de sono e controlo de estímulos, de modo a acumular uma maior vontade de dormir e reduzir a latência de sono, aumentando a eficácia do mesmo. Esta terapia é indicada para tratamento de insónia, assim como para aumentar tanto o sono REM como NREM (37).

Também implicados na disfunção do hipotálamo estão os neurónios orexinérgicos, responsáveis pela síntese das orexinas A e B promotoras de vigília. Na narcolepsia, ocorre uma perda destes mesmos neurónios, traduzindo-se em sono fragmentado, cataplexia, excessiva sonolência durante o dia e aumento da prevalência da enxaqueca. Há, ainda, uma sobreposição de

A Qualidade do Sono enquanto fator de risco na etiologia da Enxaqueca

manifestações clínicas em relação às patologias de desregulação de sono REM, sendo que ambas apresentam cataplexia, paralisia de sono e alucinações, realçando a importância dos distúrbios do sono REM na qualidade de vida (18,19,38).

Por outro lado, os distúrbios de sono relacionados com a respiração manifestam-se através de respiração aberrante durante o sono, podendo mesmo acordar os doentes, ou seja, causando um sono fragmentado, frequentemente acompanhado por cefaleia ao despertar (34,35).

A apneia de sono obstrutiva, um distúrbio sono relacionado com a respiração, é particularmente definida por episódios repetitivos de obstrução da via aérea aquando do sono, seja esta uma obstrução parcial – hipopneia – ou total – apneia. A acumulação sucessiva destes episódios pode levar a despertares recorrentes do sono por redução da saturação de oxigénio devido à restrição do fluxo de ar. A prevalência deste distúrbio é reportada entre 9 a 38% na população geral, com taxas mais altas reportadas em homens, e o seu diagnóstico baseia-se na junção de sinais ou sintomas de apneia do sono (fadiga, ressonar, insónia) ou uma patologia médica ou psiquiátrica associada a cinco ou mais episódios respiratórios predominantemente obstrutivos por hora, avaliados por polissonografia. Na ausência de sintomas, o diagnóstico poderá ser feito na presença de quinze ou mais episódios respiratórios (11,33–35,39).

Associadamente à presença de despertares noturnos, é, também, frequentemente detetada cefaleia ao despertar, apesar de alguns estudos não serem ainda conclusivos quanto a esta relação. Este distúrbio é, no entanto, considerado uma ameaça à saúde, aumentando o risco de desenvolvimento de novas patologias consequentes ao dano hipóxico a vários órgãos resultante destes episódios respiratórios obstrutivos (22,34).

A síndrome de pernas inquietas é, à semelhança da apneia obstrutiva do sono, um distúrbio que pode levar a recorrentes despertares noturnos, não só fragmentando o sono como aumentando a sua latência. Este caracteriza-se por desconforto recorrente dos membros, maioritariamente nas pernas, acoplado a um impulso para as mexer e a consequentes movimentos repetitivos que proporcionam algum alívio (12,35,40,41).

Apesar de ser o distúrbio de sono relacionado com o movimento mais comum, a sua fisiopatologia permanece, todavia, por esclarecer – algumas causas foram, até hoje, identificadas, nomeadamente a deficiência de ferro, gravidez e uremia. Associadamente a estes dados, sabe-se, ainda, que é um distúrbio mais prevalente em mulheres, sendo que a sua prevalência tende a aumentar com a idade (12,40).

SONO E ENXAQUECA: UMA RELAÇÃO BIDIRECCIONAL?

Observações clínicas

A relação entre enxaqueca e sono é há muito observada, relatada e estudada como uma possível relação bidireccional. Teoriza-se, pelas apresentações clínicas registadas, que a enxaqueca possa ser o resultado de uma alteração de sono, um fator causal de um distúrbio do mesmo, ou até que coexistam enquanto comorbilidade de uma outra patologia. Sabe-se, no entanto, que uma alteração da qualidade de sono é um *trigger* para um episódio de enxaqueca, enquanto que o próprio sono constitui, por vezes, a solução terapêutica na cessação desse mesmo episódio. Já vários estudos reportaram a maior prevalência de pior qualidade de sono entre pessoas com enxaqueca comparativamente a pessoas que não sofrem de enxaqueca, podendo este distúrbio de sono levar, ainda, a uma exacerbação e cronificação da enxaqueca, possivelmente despoletada por privação de sono, irregularidade do mesmo ou até acordar demasiado tarde (“*oversleeping*”) (7,11,17,22,29,35–37).

Apoiando esta relação, existe um padrão circadiano presente nos episódios de enxaqueca, associadamente ao frequente relato de distúrbios de sono previamente ao episódio e à ativação do hipotálamo detetado em estudos de neuroimagem aquando de uma exacerbação de enxaqueca, que constitui uma área comum à fisiopatologia de ambos. A interação entre estes é, no entanto, extremamente complexa, em parte pelo vasto leque de distúrbios de sono implicados na enxaqueca, e em parte pelo facto de o seu vínculo para com cada um dos mesmos diferir. Deve-se, ainda, ter em conta que uma pior qualidade de sono incorpora vários componentes, nomeadamente disrupção do sono, diminuição do tempo total de sono, dificuldade em adormecer e fragmentação do sono, entre outros, sendo que as alterações destes irão variar de acordo com o distúrbio de sono e, conseqüentemente, influenciar de modo diferente a sua associação à enxaqueca (7,11,18,29,36,42).

Na sequência da deteção de crescentes queixas de insónia em pacientes com enxaqueca, foram examinados dados recolhidos de polissonografias que, apesar de não confirmarem a influência de todos os componentes de sono na etiologia da enxaqueca, realçam que a eficácia do sono e a quantidade de sono de ondas lentas – NREM – se encontram diminuídas nos pacientes com enxaqueca. Talvez contraditoriamente, observa-se ainda uma alteração característica prévia a um episódio de enxaqueca, com um ligeiro aumento da fase três e quatro NREM antes do início de um episódio, assim como um aumento na percentagem de sono REM aquando do despertar com enxaqueca e uma maior latência deste. Estes dados parecem ter alguma correlação com as cefaleias presentes ao acordar de um sono REM ou NREM, assim como com os relatos de insónia prévios a um episódio de enxaqueca matinal. Conjetura-se, ainda, quanto ao papel do sono, e, mais especificamente, a disrupção repetitiva do mesmo, na diminuição dos limiares de dor e aumento de dor espontânea (7,29,30).

A Qualidade do Sono enquanto fator de risco na etiologia da Enxaqueca

Um dos distúrbios de sono mais comumente estudados neste espectro é a insónia, sendo o distúrbio de sono mais frequente na enxaqueca e tendo já sido estabelecido o aumento da sua prevalência em doentes com enxaqueca – a maioria referindo sintomas de insónia quase diariamente -, comparativamente a doentes sem enxaqueca, e, por outro lado, sendo também identificado uma maior prevalência de enxaqueca em doentes com insónia que na população geral. No entanto, é de referir que a insónia parece estar ligada a um maior risco de desenvolver qualquer tipo de cefaleia, e não especificamente enxaqueca (7,35,36).

Num estudo populacional conduzido em 2018, Kim et al. reportam uma clara prevalência superior de insónia em doentes com enxaqueca, comparativamente a doentes sem enxaqueca e a doentes com cefaleia não relacionada com enxaqueca, mas reportam, também, uma gravidade de insónia que pouco difere entre os grupos com enxaqueca, cefaleia não relacionada com enxaqueca e grupos sem cefaleia. É, portanto, possível que a insónia tenha um maior impacto clínico na apresentação de enxaqueca, sendo que o efeito sob a insónia se relaciona com a cefaleia na sua generalidade (43).

Num outro estudo populacional prospetivo, onde foi analisado o efeito a longo-prazo da insónia sob as cefaleias primárias, concluiu-se que indivíduos que não apresentavam, inicialmente, cefaleia, tinham, de facto, um risco aumentado de a desenvolver ao longo de um período de 11 anos, nomeadamente sob a forma de enxaqueca ou cefaleia tipo tensão. Os pacientes que, durante o estudo, referiram uma maior afetação da sua capacidade laboral devido à insónia, teriam um risco aumentado de 60% para vir a desenvolver cefaleia, maioritariamente enxaqueca, comparativamente a pacientes estudados sem insónia. Para além disso, e como já tinha sido teorizado anteriormente, reportou-se também um risco aumentado, em sujeitos com insónia, de desenvolvimento de cefaleia crónica, comparativamente a pacientes sem insónia (44).

A insónia tem sido, mais recentemente, associada a uma alteração na modulação da dor, pensando-se que seja responsável pela diminuição do limiar de dor através de uma diminuição de inibição central das vias nociceptivas, concentrando-se estas alterações a nível hipotalâmico. Enquanto fator de risco para desenvolvimento de enxaqueca, sabe-se que a insónia não só precipita como agrava os episódios, levando a uma maior intensidade, frequência e possível cronificação desta patologia. A enxaqueca crónica é, assim, regularmente associada a fadiga, má qualidade de sono e sintomas ansiosos e depressivos (5,7,34–36,43).

Também altamente prevalente em pacientes com enxaqueca é a síndrome de pernas inquietas – RLS -, estimando-se que a sua prevalência se situe entre 14 e 25% e sendo, portanto, consideravelmente mais alta relativamente à população sem enxaqueca (5-10%). Parece, ainda, haver uma relação mais forte para com a enxaqueca crónica em comparação com a episódica, sendo que a prevalência da síndrome de pernas inquietas na enxaqueca episódica é cerca de metade quando comparada à da enxaqueca crónica. De forma semelhante à insónia, esta

A Qualidade do Sono enquanto fator de risco na etiologia da Enxaqueca

síndrome parece encontrar-se associada a um desencadeamento e maior frequência de episódios de enxaqueca e, conseqüentemente, a uma maior incapacidade nestes doentes (6,7,12,35).

Apesar das tentativas de demonstrar uma relação bidirecional entre estes dois distúrbios, os dados recolhidos de vários estudos são ainda pouco consistentes e, por isso, pouco esclarecedores. Existe, no entanto, alguma correlação entre sintomas mais graves de RLS e a presença concomitante de enxaqueca, podendo apontar para um mecanismo de doença comum (35,36,45).

Adicionalmente, os resultados de um estudo conduzido em 2012 demonstraram que o RLS irá afetar a já diminuída qualidade de sono presente na maioria dos doentes que sofrem de enxaqueca, podendo, assim agravar a apresentação da mesma (12). Outros estudos, no entanto, não tiveram sucesso em relatar esta relação, admitindo apenas que ambos os distúrbios apresentam frequente comorbilidade e, ainda, que os doentes com maior número de sintomas dopaminérgicos – sonolência, bocejos – teriam maior probabilidade de ter RLS, considerando o papel ainda não inteiramente esclarecido da dopamina na fisiopatologia da síndrome de pernas inquietas (46).

A síndrome de pernas inquietas faz parte da categoria de distúrbios de sono relacionados com o movimento, na qual patologias como bruxismo (pela ativação do nervo trigeminal), juntamente com parassonias como o sonambulismo, têm sido identificados frequentemente em comorbilidade com a enxaqueca. De facto, a enxaqueca parece estar ligada em maior escala a um historial de sonambulismo durante a infância, comparativamente a outras cefaleias primárias. *Dream Enactment Behaviour* – DEB - uma patologia de sono REM, foi também implicada num aumento de incapacidade relacionada com a cefaleia em pacientes com enxaqueca, em relação a pacientes sem DEB. Adicionalmente, registou-se uma maior frequência desta patologia em pacientes com enxaqueca que em controlos saudáveis (7,19,29,30,35).

Na apneia obstrutiva do sono, um distúrbio relativamente comum na população geral, o vínculo para com a enxaqueca é um pouco mais dúbio. Associadamente a este distúrbio, relata-se frequentemente cefaleia ao despertar, ou pela manhã, que, de acordo com vários estudos, se relaciona, por sua vez, com dificuldades respiratórias, ressonar e apneia do sono. No entanto, e apesar de ser observada uma considerável percentagem de cefaleia ao despertar, ou durante a manhã, em pacientes com síndrome de apneia do sono obstrutiva – SAOS -, uma relação causal entre esta última e a enxaqueca não foi, todavia, estabelecida. Adicionalmente, estudos populacionais concluíram que pacientes com enxaqueca têm prevalência semelhante de SAOS comparativamente à restante população (7,29,33,35,47).

No entanto, e tendo em conta o seu papel na interrupção do sono e, conseqüentemente, na diminuição da sua qualidade, a apneia do sono obstrutiva foi, já, implicada como um *trigger* de episódios de enxaqueca, teorizando-se que a hipoxia resultante dos múltiplos episódios de apneia resulte no desencadeamento de um episódio de enxaqueca através da ativação de vias

A Qualidade do Sono enquanto fator de risco na etiologia da Enxaqueca

inflamatórias. É, no entanto, possível que a sua relação se prenda maioritariamente com a enxaqueca crónica, tendo um estudo relatado um maior risco de desenvolvimento de apneia do sono em paciente com enxaqueca crónica, em detrimento de pacientes com enxaqueca meramente episódica que, por sua vez, exibiram uma melhor qualidade de sono (11,34,35,47).

É provável, ainda, que os distúrbios de sono relacionados com a respiração venham a aumentar a intensidade das cefaleias crónicas, podendo haver alguma incidência concomitante com a enxaqueca crónica (11,35).

Um distúrbio de sono mais recentemente estudado é o distúrbio de sono relacionado com *shift work*, ou seja, trabalho por turnos. Uma vez que alterações circadianas e ciclos de sono inconsistentes detêm o potencial de promover um episódio de enxaqueca, surgiram tentativas de conectar as disrupções do ritmo circadiano presente no trabalho por turnos a uma possível etiologia da enxaqueca (2,11).

Shift work passa por uma organização contínua, por turnos, entre trabalhadores de modo a que o estabelecimento em que trabalham possa permanecer funcionante para lá do horário de trabalhadores individuais – nesse sentido, *shift work* pode, ou não, incluir trabalho noturno, em que há uma clara contrariedade biológica face ao regular ritmo circadiano. Apesar da provável disrupção e diminuição da qualidade de sono nestes trabalhadores, e mesmo sendo estes *triggers* conhecidos e estabelecidos de enxaqueca, os últimos estudos não têm sido conclusivos quanto a uma relação causal entre *shift work* e enxaqueca (2).

Um estudo conduzido em 2015 por Wang et al. tentou explorar a prevalência de cefaleia primária numa população de enfermeiros, concluindo que a prevalência de cefaleia após um ano de trabalho por turnos era de 45%, sendo que 15% sofriam de enxaqueca. Adicionalmente, foi também relatada uma maior percentagem de cefaleias em enfermeiros que realizaram mais que oito turnos da noite, comparativamente àqueles que realizaram menos que oito turnos, não havendo uma associação particular com a enxaqueca. Deste modo, é possível que a associação de trabalhar por turnos se prenda com a cefaleia em geral, sendo que os consequentes distúrbios de sono e aumento de fadiga resultante de turnos da noite podem constituir *triggers* de cefaleias (48).

Corroborando esta associação, um estudo transversal realizado na Noruega concluiu que o distúrbio de trabalho por turnos se associava, em geral, a uma maior prevalência de cefaleia frequente, enxaqueca e cefaleia crónica. No entanto, não reportou nenhum tipo de diferença estatisticamente significativa quando comparando a prevalência de cefaleia frequente, enxaqueca, cefaleia tipo-tensão, cefaleia crónica ou cefaleia por uso excessivo de medicação nos vários horários laborais, nomeadamente horário diário, rotação de dois turnos, horário noturno e rotação de 3 turnos. Adicionalmente, é de referir que os enfermeiros com número aumentado de turnos noturnos, no último ano, reportaram maior incidência de cefaleia tipo-tensão, mas não de enxaqueca (49).

A Qualidade do Sono enquanto fator de risco na etiologia da Enxaqueca

Outros distúrbios de sono têm, até hoje, sido ponderados enquanto possível etiologia de enxaqueca. Entre eles, e profundamente ligado ao papel das orexinas, a narcolepsia tem sido alvo de múltiplos estudos, apesar de pouco conclusivos quanto à sua associação à enxaqueca. Mesmo existindo relatos quanto ao claro aumento da prevalência de enxaqueca em pacientes que sofrem de narcolepsia, reportando estes doentes taxas mais elevadas de diminuição da qualidade do sono, esta comorbidade não é, todavia, totalmente esclarecida. Pondera-se que se prenda com a fisiopatologia comum dos mecanismos do sistema orexinérgicos, já estudados a nível da enxaqueca e constituindo a base da narcolepsia (7,26,30,35).

Por fim, existem ainda patologias que, apesar de não exibirem, até agora, uma relação causal com a enxaqueca, apresentam-se frequentemente em comorbidade com a mesma. Entre estas, são de destacar a ansiedade, depressão e dor crónica que, por sua vez, se encontram também em regular comorbidade com distúrbios de sono (5,26,34,36,41,50).

Áreas anatómicas sobreponíveis e mecanismos fisiopatológicos

Tendo em conta as observações clínicas que ligam a enxaqueca aos distúrbios de sono, seria expectável que se detetassem mecanismos de fisiopatologia e áreas anatómicas comuns a ambas estas patologias. Há, no entanto, que considerar a extrema complexidade e, ainda, a incompleta compreensão destes mecanismos, que impedem uma total perceção da ligação entre estes dois distúrbios, mesmo após a identificação de áreas sobreponíveis como hipotálamo, tálamo, núcleos de troncos cerebral, núcleos da rafe e locus coeruleus (18,35–37).

Tendo em conta o papel fundamental do hipotálamo na regulação do ciclo sono-vigília, associadamente à sua intervenção nos mecanismos fisiopatológicos da enxaqueca, comprovada pela sua ativação previamente e durante um episódio, teoriza-se que um distúrbio de sono, ao apresentar uma desregulação hipotalâmica, poderá também interferir nas vias da enxaqueca e despoletar uma crise. De facto, relata-se que distúrbios de sono poderão incrementar a dor ao alterar os processos inibitórios da mesma, podendo, desse modo, agravar e perpetuar a enxaqueca (15,29,35,37,43,50).

Concomitantemente ao hipotálamo, também o tronco cerebral tem sido implicado na disfunção dos mecanismos de modulação de dor, especificamente enquanto vias comuns na patofisiologia da enxaqueca e insónia. Uma vez que as desregulações das vias do sono poderão levar a uma exacerbação da dor, propôs-se que a exposição crónica a um distúrbio de sono possa levar a uma supressão dos circuitos de modulação de dor centrais – de facto, a insónia tem sido associada a este mesmo mecanismo, implicando a restrição de sono e a conseqüente redução nos limiares de dor numa maior vulnerabilidade a dor crónica (35,37,50).

O hipotálamo é, também, fundamental na gestão do nosso ritmo circadiano, sendo que se reporta um mesmo padrão circadiano na manifestação das enxaquecas, ocorrendo sensivelmente metade destas pela manhã. Este ritmo circadiano poderá, ainda, se encontrar relacionado com o sono REM, uma vez que parece manter uma relação temporal com o mesmo, assim como mecanismos em comum, nomeadamente os níveis de serotonina diminuídos concomitantemente no sono REM e numa crise de enxaqueca (7,13,18,35,37,44).

Por outro lado, a serotonina e orexinas têm sido, também, implicadas enquanto neurotransmissores comuns nestas patologias. Uma vez estabelecido o papel da serotonina na fisiopatologia das enxaquecas, várias tentativas têm sido feitas na tentativa de implicar no ciclo sono-vigília, sendo que a sua função permanece por esclarecer. Pensa-se, no entanto, que uma disfunção da projecção das orexinas para os núcleos da rafe possa interferir com a regulação da serotonina e, desse modo, influenciar as vias fisiopatológicas comuns às enxaquecas e distúrbios de sono (19,29,35).

Outro mecanismo proposto baseia-se na aparente secreção de serotonina aquando do início de uma crise de enxaqueca, contrariando o estado basal de baixa secreção de serotonina no qual o

A Qualidade do Sono enquanto fator de risco na etiologia da Enxaqueca

cérebro de um paciente com enxaqueca parece subsistir. Teoriza-se que, uma vez que a serotonina parece ter uma função de inibição de sono REM, a sua secreção inicial numa crise distorbe o sono, levando ao comprovado aumento de despertares noturnos prévios a um episódio, e, posteriormente, leve ao desenrolar de um episódio de enxaqueca. É possível, então, que o núcleo dorsal da rafe, responsável pela secreção da serotonina, esteja envolvido neste processo, assim como as suas subseqüentes projeções para o hipotálamo e locus coeruleus, e que estes constituam, então, áreas anatómicas comuns a ambos estes distúrbios (17,19,29).

Adicionando à sua intervenção no sono, as orexinas são, também, responsáveis por processos de modulação de dor, inibindo vasodilatação neurogénica e diversas vias nociceptivas, tendo, por isso, sido recentemente exploradas enquanto alvo terapêutico na enxaqueca. Apesar disso, estas foram, também, implicadas em processos promotores de dor, sendo que o seu efeito ainda não se encontra totalmente esclarecido. Acrescentando à sua reconhecida atividade, as vias orexinérgicas interagem, ainda, com a área cinzenta periaqueductal que, quando estimulado por orexinas, expressa inibição nociceptiva no complexo trigeminal. Apesar de a sua associação com a enxaqueca não ter sido, ainda, comprovada, é possível que a narcolepsia, através da perda dos neurónios orexinérgicos, envolva, também, uma alteração da modulação nociceptiva e possa, assim, desencadear enxaqueca (7,19,26,37,43).

Um outro neurotransmissor mais recentemente estudado neste contexto é a adenosina, cuja acumulação pela privação de sono poderá despoletar uma crise de enxaqueca – pensa-se que este mecanismo se processe através da sobre estimulação dos recetores A1 presentes no cérebro, contribuindo para a reconhecida Depressão Alastrante da Atividade Elétrica Cortical, que, por sua vez, tem sido implicada na fisiopatologia da enxaqueca. A disfunção da secreção de melatonina poderá, também, constituir uma via comum a ambos os distúrbios de sono e enxaqueca (4,7).

O recentemente descoberto *glymphatic system* tem sido estudado quanto aos intervenientes envolvidos neste sistema, nomeadamente a participação essencial do sono no seu funcionamento. É possível que, ao decorrer uma disrupção da qualidade de sono, esta leve a uma diminuída atividade deste sistema, propiciando a acumulação de resíduos eventualmente nociceptivos e potencialmente esclarecendo o mecanismo do sono aquando da exacerbação e cronificação da enxaqueca, assim como o seu potencial terapêutico na cessação de uma crise. Esta relação não foi, no entanto, comprovada (11,29).

Muitos estudos têm realçado a relevância da dopamina na enxaqueca e nos distúrbios de sono, nomeadamente na síndrome de pernas inquietas. Pensa-se que esta associação se prenda numa disfunção dopaminérgica no núcleo hipotalâmico A11, que, por sua vez, modula a atividade neuronal no complexo trigeminal e, conseqüentemente, o processamento das suas projeções aferentes e eferentes. Este núcleo interage com importantes áreas nociceptivas, nomeadamente córtex, tálamo e tronco cerebral. O núcleo A11 está, ainda, implicado na fisiopatologia da síndrome de pernas inquietas (disfunção das eferências descendentes do hipotálamo até à

A Qualidade do Sono enquanto fator de risco na etiologia da Enxaqueca

medula), sendo, então, possível que constitua uma etiologia comum na existência concomitante de RLS e enxaqueca, manifestada, em parte, pela acentuação de sintomas dopaminérgicos premonitórios de enxaqueca nestes casos (7,12,29,35,45,46).

As diferentes fases do sono parecem, ainda, ter uma relação distinta com a enxaqueca. Como já visto anteriormente, o sono é constituído por um período NREM e REM, sendo que existem áreas anatómicas responsáveis por uma função *REM-on* e *REM-off*, ou seja, que promovem e inibem o sono REM, respetivamente. Exemplos de áreas potencialmente relacionadas com a promoção de sono REM são o locus coeruleus e os núcleos da rafe, profundamente envolvidos na fisiopatologia da enxaqueca, enquanto que a área cinzenta periaqueductal, também implicada nas enxaquecas, inibe o sono REM. Adicionalmente, foi já reportada a ocorrência de sonhos vívidos em pacientes com enxaqueca, que, simultaneamente, levam a uma interrupção de sono REM, sugerindo uma disfunção comum do tronco cerebral (30).

Já o sono NREM e as suas alterações têm sido estudadas no contexto de parassonias, como sonambulismo, pensando-se que este esteja relacionado com distúrbios dos sistemas serotoninérgicos e orexinérgicos, particularmente uma disfunção das projeções orexinérgicas para os núcleos da rafe. A observação de que a transmissão serotoninérgica está envolvida no sono de ondas lentas que, por sua vez, faz parte do sono NREM, poderá fomentar esta aparente ligação (19).

Consequências terapêuticas

A importância da associação entre as enxaquecas e os distúrbios de sono enquanto ponto de partida etiológico para o desenvolvimento das mesmas não se prende, apenas, com a fisiopatologia sobreponível de ambos, mas também com as consequências a nível terapêutico que podem surgir desta associação. A diminuição de qualidade de sono, enquanto reconhecido *trigger* de enxaqueca, promoveu a adoção de medidas de higiene de sono para prevenção de uma crise, como já referido anteriormente, através de, entre outros, um horário de sono consistente, mesmo nos fins de semana (21,27).

É, também, de salientar que poderá não ser apenas o sono a ter influência sob a enxaqueca, tendo já sido observada uma melhoria na qualidade de sono de pacientes tratados preventivamente para a enxaqueca (7,19,35).

Apesar de a associação específica da enxaqueca com os vários distúrbios de sono diferir, a sua elevada comorbilidade justifica uma mais profunda avaliação quanto à presença e manifestação de patologias relacionadas com o sono que poderão, potencialmente, diminuir a sua qualidade, em pacientes com enxaqueca (35).

Devido à marcada relação entre insónia e enxaqueca, acoplada ao facto de a insónia, por vezes, não ser reconhecida nem tratada nestes doentes, surge uma necessidade acrescida de analisar a presença desta comorbilidade e de aplicar o devido tratamento. De facto, a aplicação de terapia cognitivo-comportamental em pacientes com insónia tem demonstrado resultados favoráveis na diminuição da frequência de crises de enxaqueca e nível de dor (29,33–37).

No entanto, é de referir que o tratamento farmacológico de insónia não reproduziu os mesmos resultados. Um estudo realizado em 2015 avaliou a frequência, duração e intensidade das cefaleias em pacientes com enxaquecas 6 semanas após o início de tratamento farmacológico para a insónia, concluindo-se que, no final destas 6 semanas, não foram reportadas diferenças significativas nas variáveis analisadas, comparativamente ao grupo tratado com o placebo (51).

Concluimos, portanto, que a diminuição da frequência e gravidade das crises da enxaqueca se parece associar maioritariamente ao tratamento da insónia através da terapia cognitivo-comportamental, tendo já vários estudos comprovado a sua eficácia. Há, por isso, interesse em investir no tratamento da insónia enquanto *trigger* da enxaqueca, devendo ser explorada esta via terapêutica (34,36,37).

Curiosamente, na sequência da exploração do papel das orexinas na fisiopatologia comum aos distúrbios de sono e enxaqueca, terapêuticas com base nestes neurotransmissores foram, também, desenvolvidas. Antagonistas de recetores de orexinas, nomeadamente o suvorexant, tem sido benéfico no tratamento de insónia e, mais recentemente, um estudo comprovou a sua eficácia na diminuição da atividade nociceptiva trigeminal que, por sua vez, é responsável pelos mecanismos envolvidos na fisiologia da enxaqueca (15,26,35).

A Qualidade do Sono enquanto fator de risco na etiologia da Enxaqueca

Também a função da melatonina se tem mostrado relevante no tratamento das enxaquecas. De facto, esta tem sido eficiente na prevenção de crises e na redução da sua frequência, duração e intensidade. Há, no entanto, estudos que reportam resultados contraditórios quanto à utilização da melatonina na profilaxia da enxaqueca, sendo, por isso, necessário uma mais profunda investigação neste sentido (19,31).

Por outro lado, o tratamento de profilático de enxaqueca pode, em contrapartida, piorar determinados distúrbios de sono concomitantes. No contexto da síndrome de pernas inquietas, o tratamento de enxaquecas com antidepressivos poderá agravar os sintomas de RLS; o papel dos agonistas da dopamina é igualmente controverso, uma vez que a hipersensibilidade dopaminérgica foi já documentada durante uma crise de enxaqueca, apesar de o seu mecanismo nesta patologia não ser ainda totalmente compreendido. Outros estudos apontam para um bloqueio do sistema trigeminovascular e, portanto, uma ação antinociceptiva, através da aplicação direta de dopamina (12,45,46).

Outros medicamentos preventivos, como o propranolol ou a amitriptilina, parecem ter algum efeito sobre patologias como sonambulismo ou parassonias, apesar de os seus efeitos não serem lineares (19).

Apesar de a relação entre SAOS e enxaqueca ser controversa nos estudos até agora realizados, deteta-se algum grau de melhoria de qualidade de sono, assim como da frequência, duração e intensidade da enxaqueca, após a instituição de terapêutica com pressão positiva contínua nas vias aéreas – CPAP. De facto, uma análise retrospectiva concluiu que, comparativamente a grupos com SAOS não tratados com CPAP, os grupos que adotaram este tratamento reportaram melhoria relativamente às suas cefaleias (11,33–35).

Um outro estudo conduzido em 2011 avaliou os efeitos de tratamento com CPAP na síndrome de apneia de sono e, concomitantemente, na enxaqueca. A conclusão retirada foi de que existiu uma melhoria no sono de ondas lentas, sendo este também menos fragmentado e apresentando uma melhor oxigenação – associadamente a este resultado, reportou-se uma diminuição da frequência de crises de enxaqueca, assim como uma menor frequência de cefaleia crónica e menor necessidade de medicação. O estudo não foi, no entanto, conclusivo quanto à origem destes resultados – questiona-se, então, se a melhoria dos sintomas da enxaqueca se relaciona com o suprimento de oxigénio, resultando numa melhor oxigenação, ou, por outro lado, se se justifica pela melhor qualidade de sono (47).

Neste sentido, recomenda-se que, previamente à otimização da qualidade de sono, no contexto de prevenção de triggers de enxaqueca, os pacientes sejam rastreados para apneia do sono, uma vez que os resultados na diminuição da frequência, intensidade e duração da enxaqueca com tratamento com CPAP se têm demonstrado positivos. Contudo, há, ainda, que ter em conta a adesão ao tratamento, por vezes não totalmente conseguida nestes doentes (11,23).

A Qualidade do Sono enquanto fator de risco na etiologia da Enxaqueca

Conclui-se, portanto, que o tratamento da apneia do sono através de CPAP e o tratamento da insônia através de Terapia Cognitivo-Comportamental poderão ter efeitos benéficos na diminuição das crises de enxaqueca, sendo, por isso, um campo alternativo a investir enquanto tratamento da enxaqueca. (37,47)

Concomitantemente, o tratamento da crise da enxaqueca, assim como o seu tratamento profilático poderão, também, ter um papel ativo na prevenção de distúrbios de sono secundários. Um estudo realizado em 2015 por *Duman et al* concluiu que, na amostra analisada de pacientes com enxaqueca e concomitante má qualidade de sono, o tratamento preventivo da enxaqueca com propanolol ou amitriptilina melhoraram a frequência e duração das suas crises, assim como a sua qualidade de sono (52).

É, ainda, de notar que foram já reportados resultados benéficos no tratamento de distúrbios de sono como parassonias NREM aquando da utilização de propanolol e amitriptilina, apesar de, numa menor percentagem de casos, estes possam ser indutores de parassonias (19).

CONCLUSÃO

Apesar de uma extensa revisão da potencial influência da qualidade de sono na fisiopatologia da enxaqueca, muita informação permanece ainda por ser esclarecida. É, no entanto, constatável, através de diversos estudos, que uma pior qualidade de sono agrava a duração, intensidade e frequência das crises de enxaqueca, sendo, por isso, um tema merecedor de maior investimento e pesquisa (11,43).

Uma má qualidade de sono em si representa, então, um *trigger* conhecido de enxaqueca, um problema particularmente relevante uma vez que mais de metade dos doentes que sofrem de enxaqueca apresentam distúrbios de sono concomitantes. Concluiu-se que a base fisiopatológica do mecanismo que desencadeia uma crise de enxaqueca se prende em várias áreas anatómicas e vias comuns a ambos os distúrbios, reportando-se uma clara influência do hipotálamo, tálamo e complexo trigeminocervical, assim como a ação multifacetada de neurotransmissores como a serotonina, dopamina e orexinas (3,7,22).

Contudo, denota-se uma clara diferenciação no modo através do qual as várias patologias do sono (que, por sua vez, pioram a qualidade do sono) afetam as crises e a própria cronificação da enxaqueca. A insônia, amplamente estudada quanto à sua coexistência com a enxaqueca, assim como o seu papel na sua cronificação, parece agravar a sua apresentação, levando a crises mais frequentes e mais intensas. No entanto, o seu tratamento não altera linearmente o curso da enxaqueca – enquanto que a terapia cognitivo-comportamental exibiu resultados benéficos no controlo das crises de enxaqueca, a sua terapia farmacológica não foi conclusiva na alteração do curso desta patologia. Retira-se, portanto, que, apesar de a terapia da insônia ser benéfica na modulação do desenvolvimento da enxaqueca, esta apenas se prende com a Terapia Cognitivo-Comportamental (35,37,43,44).

Por outro lado, distúrbios como a apneia obstrutiva do sono têm, ainda, uma relação pouco estabelecida com a enxaqueca, não sendo claras as vias que ambas as patologias partilham. É, no entanto, constatada uma melhoria nas cefaleias grandemente presentes nesta patologia de sono aquando do seu tratamento com CPAP, considerando-se, portanto, importante o seu tratamento como potencialmente proveitoso na modulação das crises de enxaqueca (11,33,47).

É ainda de mencionar um outro distúrbio muito comumente relacionado com a enxaqueca, sendo esse a síndrome de pernas inquietas. A via da dopamina representa, aqui, um papel fundamental, apesar de este papel não estar ainda totalmente definido quanto às consequências que apresenta em ambas as patologias e permanecendo, conseqüentemente, uma incógnita em termos de benefício terapêutico. Relata-se, no entanto, uma elevada comorbilidade destes dois distúrbios, tornando-se relevante a sua pesquisa aquando do diagnóstico de enxaqueca (12,29,45,46).

A Qualidade do Sono enquanto fator de risco na etiologia da Enxaqueca

Uma procura aumentada para esclarecer as vias através das quais uma má qualidade de sono desencadearia uma crise de enxaqueca revelou, recentemente, resultados nos campos das orexinas e do sistema “*glymphatic*”, inicialmente apenas ligados a patologias do sono mas, agora, explorados como potenciais *triggers* de enxaqueca. Esta demanda, apesar de ainda não conclusiva, levou ao desenvolvimento de novas terapêuticas orexinérgicas, potencialmente na gestão da enxaqueca, assim como uma maior exploração das consequências de um mau funcionamento do sistema “*glymphatic*” (7,8,15,26,29).

Conseguimos, então, concluir que, através de diversas áreas anatómicas sobreponíveis, vias neuronais partilhadas e assumindo a forma de diferentes patologias de sono, uma má qualidade de sono leva, de facto, a um agravamento, ou até desenvolvimento da enxaqueca, sendo, por isso, essencial uma maior preocupação de gestão do sono na terapêutica da enxaqueca (7,22,29).

BIBLIOGRAFIA

1. Torres-Ferrús M, Ursitti F, Alpuente A, Brunello F, Chiappino D, De Vries T, et al. From transformation to chronification of migraine: pathophysiological and clinical aspects. Available from: <https://doi.org/10.1186/s10194-020-01111-8>
2. Leso V, Gervetti P, Mauro S, Macrini MC, Ercolano ML, Iavicoli I. Shift work and migraine: A systematic review. *J Occup Health*. 2020;62(1):1–10.
3. Jameson JL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Loscalzo J eds. *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 20e. 20th ed. New York: McGraw Hill Education, editor. 2018.
4. Nosedá R, Burstein R. Migraine pathophysiology: Anatomy of the trigeminovascular pathway and associated neurological symptoms, cortical spreading depression, sensitization, and modulation of pain. In: *Pain*. Elsevier B.V.; 2013.
5. Lucchesi C, Baldacci F, Cafalli M, Dini E, Giampietri L, Siciliano G, et al. Fatigue, sleep–wake pattern, depressive and anxiety symptoms and body-mass index: analysis in a sample of episodic and chronic migraine patients. *Neurol Sci*. 2016;37(6):987–9.
6. Ghasemi H, Khaledi-Paveh B, Abdi A, Jalali R, Salari N, Vaisi-Raygani A, et al. The Prevalence of Restless Legs Syndrome in Patients with Migraine: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Pain Res Manag*. 2020;2020:13–8.
7. Waliszewska-Prośól M, Nowakowska-Kotas M, Chojdak-Iukaszewicz J, Budrewicz S. Migraine and sleep—an unexplained association? [Internet]. Vol. 22, *International Journal of Molecular Sciences*. 2021. Available from: <https://doi.org/10.3390/ijms22115539>
8. Holland PR. Biology of Neuropeptides: Orexinergic Involvement in Primary Headache Disorders. *Headache*. 2017;57:76–88.
9. Bernstein C, Burstein R. Sensitization of the Trigeminovascular Pathway: Perspective and Implications to Migraine Pathophysiology Vascular Theory of Migraine- Extracranial Origin Vascular Theory of Migraine- Intracranial Origin. *J Clin Neurol*. 2012;8:89–99.
10. Torres-Ferrús M, Ursitti F, Alpuente-Ruiz A, Brunello F, Chiappino D, De Vries T, et al. From transformation to chronification of migraine: Pathophysiological and clinical aspects. *J Headache Pain*. 2020;21(1):1–12.
11. Buse DC, Rains JC, Pavlovic JM, Fanning KM, Reed ML, Manack Adams A, et al. Sleep Disorders Among People With Migraine: Results From the Chronic Migraine Epidemiology and Outcomes (CaMEO) Study. *Headache*. 2019;59(1):32–45.
12. Lucchesi C, Bonanni E, Maestri M, Siciliano G, Murri L, Gori S. Evidence of increased restless legs syndrome occurrence in chronic and highly disabling migraine.pdf. 2012.
13. Baksa D, Gecse K, Kumar S, Toth Z, Gal Z, Gonda X, et al. Circadian Variation of Migraine Attack Onset: A Review of Clinical Studies. 2019; Available from:

<https://doi.org/10.1155/2019/4616417>

14. Kesserwani H. Migraine Triggers: An Overview of the Pharmacology, Biochemistry, Atmospheric, and Their Effects on Neural Networks. *Cureus*. 2021;13(4):1–9.
15. Hoffmann J, Suprongsinchai W, Akerman S, Andreou AP, Winrow CJ, Renger J, et al. Evidence for orexinergic mechanisms in migraine. *Neurobiol Dis* [Internet]. 2015;74:137–43. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.nbd.2014.10.022>
16. Nosedá R, Borsook D, Burstein R. Neuropeptides and neurotransmitters that modulate thalamo-cortical pathways relevant to migraine headache.
17. Vila-Pueyo M, Strother LC, Kefel M, Goadsby PJ, Holland PR. Divergent influences of the locus coeruleus on migraine pathophysiology. 2018; Available from: <http://dx.doi.org/10.1097/j.pain.0000000000001421>
18. Holland PR, Barloese M, Fahrenkrug J. PACAP in hypothalamic regulation of sleep and circadian rhythm: importance for headache. 2018; Available from: <https://doi.org/10.1186/s10194-018-0844-4>
19. Messina Antonietta, Bitetti Ilaria, Precenzano Francesco, Iacono Diego, Messina Giovanni, Roccella Michele, Parisi Lucia, Salerno Margherita, Valenzano Anna, Maltese Agata, Salerno Monica, Sessa Francesco, Albano Giuseppe Davide, Marotta Rosa, Villano Ine CM. Non-Rapid Eye Movement Sleep Parasomnias and Migraine: A Role of Orexinergic Projections. 2018; Available from: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fneur.2018.00095>
20. Suzuki K, Okuma Y, Uchiyama T, Miyamoto M, Sakakibara R, Shimo Y, et al. The prevalence, course and clinical correlates of migraine in Parkinson's disease: A multicentre case-controlled study. *Cephalalgia* [Internet]. 2018 Aug 26;38(9):1535–44. Available from: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0333102417739302>
21. Borkum JM. Migraine Triggers and Oxidative Stress: A Narrative Review and Synthesis. *Headache*. 2016;56(1):12–35.
22. Harnod T, Wang YC, Kao CH. Higher risk of developing a subsequent migraine in adults with nonapnea sleep disorders: A nationwide population-based cohort study. *Eur J Intern Med* [Internet]. 2015;26(4):232–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejim.2015.03.002>
23. Robblee J, Starling AJ. SEEDS for success: Lifestyle management in migraine. *Cleve Clin J Med*. 2019;86(11):741–9.
24. Pellegrino ABW, Davis-Martin RE, Houle TT, Turner DP, Smitherman TA. Perceived triggers of primary headache disorders: A meta-analysis. *Cephalalgia*. 2018;38(6):1188–98.
25. Caponnetto V, Deodato M, Robotti M, Koutsokera M, Pozzilli V, Galati C, et al. Comorbidities of primary headache disorders: a literature review with meta-analysis. *J*

- Headache Pain. 2021;22(1):1–18.
26. Suzuki K, Miyamoto M, Miyamoto T, Inoue Y, Matsui K, Nishida S, et al. The Prevalence and Characteristics of Primary Headache and Dream-Enacting Behaviour in Japanese Patients with Narcolepsy or Idiopathic Hypersomnia: A Multi-Centre Cross-Sectional Study. 2015;
 27. Wells RE, Baute V, Forest W, Wahbeh H. Complementary and Integrative Medicine for Neurological Conditions: A Review.
 28. Hallows WC, Ptáček LJ, Fu Y-H. Solving the mystery of human sleep schedules one mutation at a time. 2013;
 29. Vgontzas A, Pavlović JM. Sleep Disorders and Migraine: Review of Literature and Potential Pathophysiology Mechanisms.
 30. Suzuki K, Miyamoto T, Miyamoto M, Suzuki S, Watanabe Y, Takashima R, et al. Dream-enacting behaviour is associated with impaired sleep and severe headache-related disability in migraine patients. *Cephalalgia*. 2013;33(10):868–78.
 31. Long R, Zhu Y, Zhou S. Therapeutic role of melatonin in migraine prophylaxis: A systematic review. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98(3):e14099.
 32. Fabbri M, Beracci A, Martoni M, Meneo D, Tonetti L, Natale V. Measuring Subjective Sleep Quality: A Review. *Public Health*. 2021;18:1082.
 33. Johnson KG, Ziembra AM, Garb JL. Improvement in headaches with continuous positive airway pressure for obstructive sleep apnea: A retrospective analysis. *Headache*. 2013;53(2):333–43.
 34. Rains JC. Sleep and Migraine: Assessment and Treatment of Comorbid Sleep Disorders. *Headache*. 2018;58(7):1074–91.
 35. Tiseo C, Vacca A, Felbush A, Filimonova T, Gai A, Glazyrina T, et al. Migraine and sleep disorders: a systematic review. *J Headache Pain*. 2020;21(1):1–13.
 36. Fernández-De-Las-Peñas C, Fernández-Muñoz JJ, Palacios-Ceña M, Parás-Bravo P, Cigarán-Méndez M, Navarro-Pardo E. Sleep disturbances in tension-type headache and migraine. *Ther Adv Neurol Disord*. 2018;11:1–6.
 37. Sullivan DP, Martin PR, Boschen MJ. psychological sleep Interventions for Migraine and tension-type Headache: A systematic Review and Meta-Analysis. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41598-019-42785-8>
 38. Régis Lopez, Isabelle Jaussent YD. Pain in Sleepwalking. 2015; Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25902807/>
 39. Chokroverty S. Sleep disorders medicine: Basic science, technical considerations and clinical aspects: Fourth edition. *Sleep Disord Med Basic Sci Tech Considerations Clin Asp Fourth Ed*. 2017;1–1269.
 40. Ghasemi H, Khaledi-Paveh B, Abdi A, Jalali R, Salari N, Vaisi-Raygani A, et al. The

- Prevalence of Restless Legs Syndrome in Patients with Migraine: A Systematic Review and Meta-Analysis. 2020; Available from: <https://doi.org/10.1155/2020/2763808>
41. Seeman M V. Why Are Women Prone to Restless Legs Syndrome? Available from: www.mdpi.com/journal/ijerph
 42. Nesbitt AD, Leschziner GD, Peatfield RC. Headache, drugs and sleep. *Cephalalgia*. 2014;34(10):756–66.
 43. Kim J, Cho S-J, Kim W-J, Yang KI, Yun C-H, Chu MK. Impact of migraine on the clinical presentation of insomnia: a population-based study. [cited 2021 Dec 30]; Available from: <https://doi.org/10.1186/s10194-018-0916-5>
 44. Ødegård SS, Sand T, Engstrøm M, Stovner LJ, Zwart JA, Hagen K. The long-term effect of insomnia on primary headaches: A prospective population-based cohort study (HUNT-2 and HUNT-3). *Headache*. 2011;51(4):570–80.
 45. Acar BA, Acar T, Alagöz AN, Karacan A, Varım C, Uyanık MŞ, et al. Relationship between primary restless legs syndrome and migraine with aura. *Kaohsiung J Med Sci*. 2016;32(8):420–6.
 46. Gupta R, Lahan V, Goel D. Primary headaches in restless legs syndrome patients. *Ann Indian Acad Neurol* [Internet]. 2012;15(5):104. Available from: <http://www.annalsofian.org/text.asp?2012/15/5/104/100031>
 47. Kallweit U, Hidalgo H, Uhl V, Sándor PS. Continuous positive airway pressure therapy is effective for migraines in sleep apnea syndrome. *Neurology*. 2011;76(13):1189–91.
 48. Wang Y, Xie J, Yang F, Wu S, Wang H, Zhang X, et al. The prevalence of primary headache disorders and their associated factors among nursing staff in North China. *J Headache Pain* [Internet]. 2015 Dec 13;16(1):4. Available from: <https://thejournalofheadacheandpain.biomedcentral.com/articles/10.1186/1129-2377-16-4>
 49. Bjorvatn B, Pallesen S, Moen BE, Waage S, Kristoffersen ES. Migraine, tension-type headache and medication-overuse headache in a large population of shift working nurses: a cross-sectional study in Norway. *BMJ Open* [Internet]. 2018;8:22403. Available from: <http://bmjopen.bmj.com/>
 50. Simpson NS, Scott-Sutherland J, Gautam S, Sethna N, Haack M. Chronic exposure to insufficient sleep alters processes of pain habituation and sensitization.
 51. Spierings ELH, McAllister PJ, Bilchik TR. Efficacy of treatment of insomnia in migraineurs with eszopiclone (Lunesta®) and its effect on total sleep time, headache frequency, and daytime functioning: A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, pilot study. *CRANIO®* [Internet]. 2015 Apr 16;33(2):115–21. Available from: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1179/0886963414Z.00000000084>
 52. Taşkın Duman, Özlem H Dede, Derya Uluduz, Gülşah Seydaoğlu, Esra Okuyucu İM.

A Qualidade do Sono enquanto fator de risco na etiologia da Enxaqueca

Sleep changes during prophylactic treatment of migraine. 2015; Available from:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26425007/>