

**UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA  
FACULDADE DE CIÊNCIAS DA SAÚDE  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE**

**TIAGO DA SILVA FREITAS**

**TRATAMENTO DAS CEFALÉIAS AUTONÔMICAS REFRATÁRIAS EM  
PACIENTES SUBMETIDOS À NEUROCIRURGIA PARA TUMOR DE HIPÓFISE**

**Dissertação apresentada como requisito parcial para a  
obtenção do Título de Mestre em Ciências da Saúde pelo  
Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da  
Universidade de Brasília.**

**Orientador: Profa. Dra. Monalisa Ferreira Azevedo**

**BRASÍLIA  
2012**

**TIAGO DA SILVA FREITAS**

**TRATAMENTO DAS CEFALÉIAS AUTONÔMICAS REFRATÁRIAS EM  
PACIENTES SUBMETIDOS À NEUROCIRURGIA PARA TUMOR DE HIPÓFISE**

**Dissertação apresentada como requisito parcial  
para a obtenção do título de Mestre em Ciências  
da Saúde pelo Programa de Pós-Graduação em  
Ciências da Saúde da Universidade de Brasília.**

**APROVADO EM 08 DE AGOSTO DE 2012**

**BANCA EXAMINADORA**

**Prof. Dra. Monalisa Ferreira Azevedo  
Faculdade de Ciências de Saúde, UnB**

**Prof. Dra. Angélica Amorim Amato  
Faculdade de Ciências de Saúde, UnB**

**Prof. Dra. Iruena Moraes Kessler  
Faculdade de Ciências de Saúde, UnB**

**Prof. Dr. Márcio Nakanishi  
Faculdade de Medicina, UnB**

*Aos meus pais Cleumar e Cleusa por me ensinarem tudo de bom e honesto  
que eu tenho,  
À minha esposa Laura por ter me transformado em alguém mais perto do que  
eu idealizo ser,*

## **AGRADECIMENTOS**

**Aos meus pais Cleumar e Cleusa e meus irmãos Maria Cecília e João Gabriel, pelo exemplo de amor, respeito, carinho, honestidade e amizade que me proporcionam em minha vida. Vocês são o melhor presente de Deus pra mim.**

**À minha esposa Laura pela paciência, amor e companheirismo.**

**À minha orientadora Monalisa Azevedo com quem aprendi muito durante o mestrado, pela paciência e auxílio na elaboração da tese e principalmente pela participação fundamental no aceite deste trabalho em uma revista de referência neurocirúrgica mundial.**

**A todos os que colaboraram direta ou indiretamente para a realização deste trabalho: Ao Ivan, pelo auxílio na elaboração dos dados e tabelas, à Dra Luciana e Dr. Luiz Augusto Casulari na correção do trabalho, ao Dr. Aldo pela idéia básica do nosso artigo, ao grande amigo Gustavo que em nome da ciência realizou filantropicamente os exames de SPECT cerebral em todos os nossos pacientes, aumentando muito a qualidade dos nossos dados.**

**A todos os colegas do HUB que nos ajudaram na elaboração deste trabalho.**

**A Deus, pela vida cheia de fúria e folia.**

## RESUMO

A incidência de cefaleia em pacientes com adenomas hipofisários é alta, e a fisiopatologia deste sintoma não é completamente conhecida. Embora a maioria dos pacientes tenha seu sintoma de cefaleia resolvido com o tratamento da lesão hipofisária, uma minoria de pacientes persiste com dor de forte intensidade, não responsiva aos tratamentos medicamentosos convencionais. No presente trabalho, nós testamos a eficácia do bloqueio percutâneo do gânglio de gasser e da rizotomia trigeminal como tratamento das cefaleias de padrão autonômico/trigeminal associada a adenomas hipofisários. Onze pacientes previamente tratados cirurgicamente para tumores hipofisários e que desenvolveram cefaleia autonômica de padrão intratável foram selecionados para participar do estudo, após serem submetidos à análise funcional com SPECT ictal. Inicialmente, todos os pacientes foram submetidos a um período de seis meses de tratamento clínico medicamentoso supervisionado. Os pacientes que não responderam a este tratamento após análise seriada de severidade da cefaleia, utilizando o Teste de Impacto de Cefaleia (*Headache Impact Test – HIT-6*), foram selecionados para realizar o procedimento de bloqueio percutâneo do gânglio de gasser. Dois pacientes foram posteriormente submetidos à rizotomia do gânglio trigeminal por cateter balão de Fogarty. Dos 11 pacientes estudados, seis não obtiveram melhora nos padrões da escala HIT-6 após seis meses de tratamento conservador, e foram submetidos ao bloqueio do gânglio de gasser. Após o bloqueio, significativa melhora foi verificada em três pacientes, com resposta positiva em longo prazo em um deles. Os outros dois, que obtiveram resposta transitória ao bloqueio ganglionar, foram submetidos à rizotomia trigeminal, com excelente resposta ao procedimento. O SPECT cerebral mostrou aumento da captação em região talâmica/hipotalâmica nos pacientes que responderam à manipulação do sistema trigemino-hipotalâmico. Em conclusão, o bloqueio percutâneo do gânglio de gasser e a rizotomia trigeminal por uso de cateter-balão de Fogarty parecem ser alternativas promissoras no tratamento das cefaleias severas, em pacientes selecionados, portadores de tumores hipofisários.

**Palavras-chave:** cefaleias autonômicas, bloqueio do gânglio de gasser, rizotomia trigeminal, adenomas hipofisários.

## ABSTRACT

The incidence of headache in patients with pituitary adenomas is high, and the underlying pathological mechanisms are not completely understood. Although most of the patients have their headache aborted after treatment of the pituitary tumor, a minority of patients persists with severe pain, and do not respond to conventional medication regimens. We tested the efficacy of percutaneous ganglion block and trigeminal rhizotomy on the treatment of severe trigeminal/autonomic headache associated with pituitary tumors. 11 patients treated surgically for pituitary adenomas who developed intractable trigeminal headaches were enrolled in the study, and submitted to ictal cerebral SPECT before starting treatment. Initially, all patients were submitted to a 6-month medical treatment trial. Patients who did not experience improvement in the headache severity, addressed by the Headache Impact Test-6 (HIT-6) scale, underwent trigeminal percutaneous ganglion blockade. Two patients were subsequently submitted to trigeminal balloon rhizotomy. Among the 11 patients, 6 did not have their HIT-6 scores improved after 6 months of treatment with medications, and underwent trigeminal ganglion blockade. Significant improvement in the headache severity was noted in three of them. Long-term response was obtained in one patient, and the other two, in whom the response was transient, were then successfully treated with trigeminal rhizotomy. Cerebral SPECT showed increased uptake in the thalamus/hypothalamus region, in patients who responded well to manipulation of the trigeminal-hypothalamic system. Percutaneous ganglion blockade and trigeminal rhizotomy may be promising alternative options for the treatment of severe headache, in selected patients with pituitary adenomas.

**KEY WORDS:** autonomic headache; ganglion block; trigeminal rhizotomy; pituitary tumor

## LISTA DE ABREVIATURAS

- ACTH** – Hormônio Adrenocorticotrófico
- CGRP** – Peptídeo Relacionado ao Gene da Calcitonina
- Cm** - Centímetros
- DBS** – Estimulação Cerebral Profunda
- EUA** – Estados Unidos da América
- GH** – Hormônio do Crescimento
- GE** – General Electrics
- HIT-6** – Teste de Impacto de Cefaleia
- IHS** – Sociedade Internacional de Cefaleia
- KeV** – Kevingston
- MI** – mililitros
- MCi**- Megacurie
- Mm** – Milímetros
- mg/d** – Miligramas/dia
- ONSTIM** – Estimulação do Nervo Occipital para Tratamento da Migrânea Crônica
- SPECT** – Tomografia Computadorizada Cerebral com Emissão de Fóton Único
- SUNCT** – Cefaleia Unilateral Neuralgiforme com Hiperemia Ocular e Lacrimejamento
- TSH** – Hormônio Estimulador da Tireoide
- 4F** – Quatro Frenchs

## SUMÁRIO

<b>1. INTRODUÇÃO</b> .....	9
<b>1.1. Tumores hipofisários e cefaleia</b> .....	9
<b>1.2. As cefaleias autonômico-trigeminais</b> .....	12
1.2.1 <i>Classificação das cefaleias em pacientes com tumor hipofisário</i> .....	16
1.2.2 <i>Tratamento medicamentoso das cefaleias trigeminais</i> .....	16
1.2.3 <i>Tratamentos intervencionistas para as cefaleias trigeminais</i> .....	18
1.2.4 <i>Imagem funcional e fisiopatologia nas cefaleias autonômicas</i> .....	26
<b>1.3. Tratamento da cefaleia em pacientes com tumor hipofisário</b> .....	27
<b>2. OBJETIVOS</b> .....	30
<b>3. MÉTODOS</b> .....	31
<b>3.1. Pacientes e Classificação da Cefaleia</b> .....	31
<b>3.2. Tomografia Computadorizada Cerebral com Emissão de Fóton Único (SPECT Cerebral)</b> .....	32
<b>3.3. Protocolo do Estudo</b> .....	33
3.3.1. <i>Procedimentos Intervencionistas</i> .....	33
<b>3.4. Aprovação pelo Comitê de Ética</b> .....	35
<b>3.5. Análise dos Resultados</b> .....	36
<b>4. RESULTADOS</b> .....	37
<b>5. DISCUSSÃO</b> .....	45
<b>6. CONCLUSÕES</b> .....	49
<b>7. REFERÊNCIAS</b> .....	50
<b>8. ANEXOS</b> .....	59
Anexo 1: <i>Protocolo de Análise Semiológica</i> .....	59
Anexo 2: <i>Teste de Impacto da Cefaleia (HIT-6)</i> .....	60
Anexo 3: <i>Artigo Publicado na Neurosurgery</i> .....	61
Anexo 4: <i>Aprovação do Comitê de Ética</i> .....	70

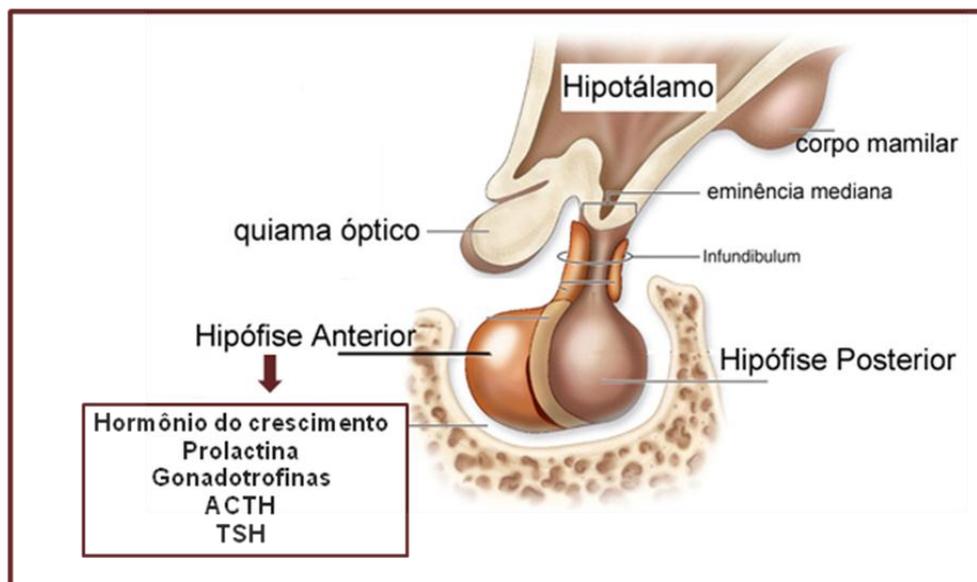
# 1. INTRODUÇÃO

## 1.1. *Tumores Hipofisários e Cefaleia*

Os tumores hipofisários são em sua maioria lesões neoplásicas benignas, correspondendo a 10-15% dos tumores intracranianos [1, 2]. A prevalência de adenomas hipofisários varia amplamente, dependendo do método utilizado para sua detecção. Classicamente, em populações não-selecionadas, observa-se uma frequência de até 25% de adenomas hipofisários em estudos de autópsia [3], e em torno de 10% em séries radiológicas utilizando ressonância magnética [4]. Dados de um estudo epidemiológico recente, realizado na Bélgica, indicam a ocorrência de 94 casos de adenomas hipofisários clinicamente evidentes para cada 100.000 indivíduos [5], uma prevalência mais de quatro vezes superior à previamente descrita [6, 7].

As manifestações clínicas clássicas dos tumores hipofisários correspondem a síndromes de hiper ou de hiposecreção hormonal, associadas ou não a síndromes compressivas das estruturas perisselares [1, 2].

Os adenomas hipofisários podem secretar quaisquer dos hormônios normalmente produzidos pela glândula, i. e., hormônio do crescimento, prolactina, gonadotrofinas, hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) ou hormônio estimulador da tireoide (TSH), ou podem ainda ser silenciosos. Quando o tumor é não-secretor ou quando a produção hormonal não é suficiente para induzir sintomas clinicamente identificáveis (por secreção hormonal de pequena monta ou pela produção de moléculas defeituosas, sem atividade biológica), o adenoma hipofisário é designado como “cl clinicamente não-funcionante” [1, 8].



**Figura 1: A glândula hipófise**

Os prolactinomas são a forma mais prevalente de adenomas hipofisários, seguida do adenoma clinicamente não-funcionante [9] e, independentemente do padrão de secreção hormonal do tumor, os pacientes com adenoma hipofisário podem cursar com deficiência de um ou mais eixos hipofisários, por compressão do parênquima normal pela presença do tumor, ou ainda por compressão da haste hipofisária ou do tecido hipotalâmico. Nessas duas últimas situações, o hipopituitarismo decorre de um aporte insuficiente dos hormônios hipotalâmicos, essenciais para a produção hormonal hipofisária normal [10].

Queixas relacionadas ao efeito compressivo do tumor sobre as estruturas adjacentes na região selar, conhecido como “efeito de massa”, também podem ser encontradas [11]. A cefaleia é um sintoma comumente visto nesse contexto, com uma incidência que varia de 33 a 72% [12, 13], e apresentando uma variedade grande de manifestações fenotípicas. Os pacientes portadores de adenoma hipofisário podem apresentar cefaleias de padrão tensional, cefaleias típicas de hipertensão intracraniana, migrânea / enxaqueca, ou até mesmo as cefaleias de padrão trigemino-autônômico clássicas: cefaleia em salvas (crises de dor aguda severa, unilateral, acompanhada por sintomas autonômicos), cefaleia do tipo SUNCT (cefaleia de curta duração associada à hiperemia ocular e entupimento nasal unilateral) e hemicrania paroxística aguda ou crônica [14-20]. Dentre todas as manifestações clínicas acima citadas, a enxaqueca é a manifestação mais frequente de cefaleia em pacientes portadores de adenomas hipofisários.

O mecanismo pelo qual a cefaleia deriva ou se relaciona com estes tumores não é ainda completamente esclarecido. Durante muitos anos acreditou-se na chamada teoria mecânica, onde a presença e a intensidade da cefaleia foram atribuídas ao estiramento da dura-máter, isto é, a compressão e o afastamento da dura-máter durante o crescimento tumoral dentro dos limites pouco flexíveis da sela túrcica, especialmente nos tumores com extensão supraselar, estimularia as fibras aferentes de dor. Este fato, associado ou não à invasão do seio cavernoso com consequente compressão de ramos da primeira raiz trigeminal (ramo oftálmico), seriam os responsáveis pelo quadro de dor verificado nesses pacientes [21, 22].

Para corroborar a teoria da hipótese mecânica como responsável pela cefaleia nestes pacientes, há um evento que mostra a forte relação entre a doença hipofisária e a cefaleia: a apoplexia hipofisária, onde ocorre a súbita expansão do tumor consequente à hemorragia e isquemia intra-tumorais, causando uma série de sintomas e sinais. Em 1999, uma revisão de literatura de 911 casos de apoplexia, diagnosticada entre 1898 e 1998, mostrou que a cefaleia esteve presente em 76% dos casos. Neste contexto, a citorredução proporcionada pela cirurgia também contribuiria para o alívio da dor [23].

Embora a hipótese mecânica possa explicar anatomicamente a gênese da cefaleia nos pacientes com apoplexia, ABE e col., em 1998 [12], analisaram 51 pacientes operados onde não houve correlação entre a presença de dor com invasão do seio cavernoso e/ou volume tumoral. Este dado, associado a alguns trabalhos e relatos de caso que descrevem uma dissociação entre o sintoma e o volume e/ou compressão tumoral, contraria a teoria da hipótese mecânica: pacientes com grandes tumores de hipófise com extensão supraselar e / ou invasão do seio cavernoso que não cursam com cefaleia, e outros pacientes que, contrariando ao exposto, apresentam cefaleia de forte intensidade, na presença de lesões pequenas e mesmo microadenomas [12, 24].

Estas constatações, aliadas a descrições de cefaleias que melhoram após a realização de modulação hormonal [25-28], abriram caminho para a elaboração de outras teorias sobre a gênese da cefaleia nos tumores hipofisários: a teoria endócrino-bioquímica. Segundo esta hipótese, a cefaleia nestes pacientes seria secundária às alterações de neurotransmissores e alterações hormonais que ocorrem nestes tumores, especialmente os tumores hipofisários funcionantes. Estas alterações influenciariam o funcionamento do sistema trigemino-hipotalâmico, em

íntimo contato anatômico na região hipofisária, levando aos sintomas de cefaleia autonômica e trigeminal verificados nestes pacientes, característicos da migrânea, das cefaleias em salvas, SUNCT, entre outras.

Em relato de caso, Pascual e col. descrevem paciente que desenvolveu cefaleia intratável após ressecção de tumor secretor de GH, onde a lesão residual não invadia o seio cavernoso nem possuía extensão suprassellar, cujo sintoma de cefaleia só foi controlado após uso de octreotida injetável [26]. Este relato de caso aliado a descrições de tratamento de cefaleias em salva com uso de octreotida [28] sugerem que esse medicamento poderia inibir um provável hormônio que provocasse dor, atuando sobre o sistema trigemino-hipotalâmico, e que outros peptídeos, como a substância P, poderiam estar envolvidos.

Peres (2000), em seu estudo [27] menciona a relevância do controle hipotalâmico na gênese da cefaleia, salientando que a prolactina exerceria um papel importante na modulação da dor devido à sua relação com o sistema dopaminérgico, o qual modula o sistema anti-nociceptivo e a ação do receptor opióide Kappa. Em seu estudo, pacientes com cefaleia crônica diária (sem tumores hipofisários) apresentavam picos de prolactina noturna diminuídos [27].

Corroborando ainda mais com esta teoria, existem trabalhos mostrando melhora dos sintomas de cefaleia em pacientes após uso de somatostatina e agonistas dopaminérgicos, mesmo na ausência de qualquer mudança no volume tumoral [29, 30]. Estes estudos sugerem que a origem da cefaleia poderia ter uma relação bioquímica / neuroendócrina. Por outro lado, estes estudos são apenas evidências preliminares, e embora alguns peptídeos específicos tenham sido já relatados (substância P, fator de necrose tumoral), nenhuma associação direta foi definida entre estes neurotransmissores e o sintoma de cefaleia. Assim, a real etiologia deste sintoma nos pacientes com tumor hipofisário ainda necessita de maiores investigações.

## **1.2. As Cefaleias Autonômico-Trigeminais**

Considera-se como cefaleias autonômicas ou autonômico-trigeminais as cefaleias que possuem em sua fisiopatologia influência ou gênese pelo sistema trigemino-hipotalâmico. Este sistema influenciaria as vias de dor responsáveis pela sensibilidade da face, incluindo vias aferentes trigeminais, lemnisco medial, núcleos

talâmicos ventrais póstero-mediais, substância cinzenta periquedutal/periventricular e vias ascendentes ao córtex sensitivo primário e secundário. O resultado seria o surgimento dos diferentes sintomas apresentados nas diferentes síndromes clínicas dolorosas da face [31].

A fisiopatologia destas cefaleias, consideradas como cefaleias primárias, foi durante muitos anos envolvida em divergências entre as teorias vascular versus neurogênica. O conceito fisiopatológico das cefaleias vasculares é baseado na ideia de que mudanças no diâmetro dos vasos intracerebrais causariam alterações de fluxo sanguíneo e atuariam como um “gatilho” sensação dolorosa [32]. A teoria vascular isolada vem sendo progressivamente substituída pelas recentes descobertas que têm apontado para os eventos neuronais mediando a aura e a migrânea, bem como a cefaleia em salvas [31].

A “depressão alastrante de Leão” [33] identifica uma origem neurogênica para os sintomas de migrânea com aura. A susceptibilidade das crises migranosas estaria relacionada com uma hiperexcitabilidade cortical dos pacientes, sendo possível que isso dispare o sistema trigemino-vascular e suas projeções centrais, iniciando a crise migranosa. As crises de migrânea poderiam também se originar em centros anormais moduladores nociceptivos do tronco cerebral [34]. Tommaso (2005) [35] mostra que a sensibilização central, envolvida na cronicidade da migrânea possa ser facilitada pela hiperexcitabilidade neuronal trigeminal e medular. Esta hiperexcitabilidade medular e cortical favoreceria a transmissão de dor e provavelmente a sua persistência.

Com relação à cefaleia em salvas ou tipo “Cluster”, Goadsby (1994) [36] mostrou a evidência da ativação do sistema trigemino-vascular na crise de cefaleia em salvas por meio do aumento do CGRP (peptídeo relacionado ao gene da calcitonina) na veia jugular externa de pacientes durante a crise. O CGRP é um peptídeo liberado quando fibras, nervo ou gânglio trigeminais são ativados, sendo o mais potente vasodilatador do corpo humano, levando à inflamação neurogênica dos vasos da dura-máter e à vasodilatação [36].

Não existe uma classificação ou subgrupo específico das cefaleias autonômicas pela Sociedade Internacional de Cefaleia (IHS), mas sim inúmeras cefaleias primárias cuja gênese se origina por alterações neste sistema: migrânea com ou sem aura, cefaleia em salvas, cefaleia do tipo SUNCT, todas descritas pela *International Headache Society* (IHS) [37]

**CEFALÉIA EM SALVAS**

- A- Pelo menos cinco crises preenchendo os critérios de B a D
- B- Dor forte e muito forte unilateral, orbitária, supra-orbitária e/ou temporal, durando de 15 a 180 minutos, se não tratada.
- C- Acompanhada de pelo menos um dos seguintes:
  - a. Hiperemia conjuntival e/ou lacrimejamento ipsilateral
  - b. Congestão nasal e/ou rinorréia ipsilaterais
  - c. Edema palpebral ipsilateral
  - d. Sudorese frontal e facial ipsilateral
  - e. Miose e/ou ptose ipsilateral
  - f. Sensação de inquietude ou agitação
- D- As crises têm uma frequência de uma a cada dois dias a oito por dia.

Tabela 1- Critérios da IHS para cefaléia em salvas

**MIGRÂNEA COM AURA**

A- Pelo menos duas crises preenchendo os critérios de B a D

B- Aura consistindo em pelo menos um dos seguintes, mas sem nenhuma paresia:

- 1- Sintomas visuais completamente reversíveis, incluindo características positivas (p. ex., luzes tremulantes, manchas ou linhas) e/ou características negativas (p. ex., perda de visão)
- 2- Sintomas sensitivos completamente reversíveis, incluindo características positivas (p. ex., formigamento) e/ou características negativas (p. ex., dormência).
- 3- Disfasia completamente reversível.

C- Pelo menos dois dos seguintes:

- 1- Sintomas visuais homônimos e/ou sintomas sensitivos unilaterais.
- 2- Pelo menos um sintoma de aura desenvolve-se gradualmente em >5 minutos e/ou diferentes sintomas de aura ocorrem em sucessão em > 5 minutos.
- 3- Cada sintoma dura > 5 minutos e < 60 minutos.

D- Cefaléia preenchendo os critérios B a D para migrânea sem aura, começando durante a aura ou a sucedendo com intervalo de até 60 minutos.

**MIGRÂNEA SEM AURA**

A- Pelo menos cinco crises preenchendo os critérios B e D.

B- Cefaléia durando de 4 a 72 horas (sem tratamento ou com tratamento ineficaz)

C- A cefaleia preenche pelo menos duas das seguintes categorias:

- a. Localização unilateral
- b. Caráter pulsátil
- c. Intensidade moderada ou forte
- d. Exacerbada ou levando o indivíduo a evitar atividades físicas

D- Durante a cefaleia, ocorre pelo menos um dos seguintes sintomas:

- a. Náusea e/ou vômitos
- b. Fotofobia e fonofobia

Tabela 2- Critérios da IHS para cefaleia migranosa

### *1.2.1. Classificação das cefaleias em pacientes com tumor hipofisário*

Os critérios para caracterizar a cefaleia nos pacientes portadores de tumores hipofisários têm sido variáveis [38]. Normalmente toma-se a descrição clínica fornecida pelos pacientes e, em alguns estudos verifica-se o uso da Classificação Internacional de Cefaleia. O emprego de uma escala de avaliação torna este trabalho mais preciso [39] e esta foi a nossa diretriz.

Em nosso estudo, procuramos classificar as cefaleias de difícil tratamento persistentes nos pacientes submetidos à cirurgia para o tratamento dos adenomas hipofisários, tomando por base a “Classificação Internacional de Cefaleias” (*International Headache Society- IHS*) [37]. A classificação destes pacientes em síndromes clínicas já reconhecidas internacionalmente na literatura médica facilitaria a estratégia de tratamento clínico, direcionando as medicações que descreveremos a seguir, de acordo com a classificação mais adequada de cada paciente.

### *1.2.2 Tratamento medicamentoso da cefaleia trigeminal*

O tratamento medicamentoso deste grupo específico de cefaleias primárias divide-se em: tratamento das crises agudas de dor e tratamento profilático. Existem terapias alternativas ao tratamento farmacológico para determinados grupos de cefaleia, como a migrânea/enxaqueca, tais como: acupuntura, fisioterapia, psicoterapia, determinação de fatores desencadeantes de crise, dietoterapia, psicoterapia e terapia comportamental [31]. Entretanto, a maioria destas cefaleias encontra no tratamento medicamentoso seu principal componente de resposta terapêutica.

Os tratamentos medicamentosos disponíveis na literatura [31] para as crises e a profilaxia das cefaleias trigeminais são os seguintes:

A-Para as crises de migrânea:

A.1- Analgésicos convencionais:

- Paracetamol e dipirona.

#### A.2- Anti-inflamatórios não-esteróides:

- Naproxeno sódico, diclofenaco de sódio, ácido tolfenâmico, cloxinato de lisina, ibuprofeno.

#### A.3- Medicações específicas para crise de migrânea:

- Tartarato de ergotamina, sumatriptano, zolmitriptano, rizatriptano e naratriptano. Em casos de crises prolongadas (duração maior que 48 horas) ou crises recorrentes pode-se associar a indometacina, dexametasona, clorpromazina e haloperidol.

#### B- Para a profilaxia da migrânea:

Segundo o consenso da “Sociedade Brasileira de Cefaleia” [40], são indicações de profilaxia a ocorrência de três ou mais crises por mês, crises com grau de incapacitação importante (mesmo que a frequência das crises seja menor que três vezes mensalmente), falência da medicação analgésica (ineficácia, uso excessivo de medicação ou intolerância) e ineficácia da terapia não farmacológica quando esta tiver sido a escolha inicial do paciente.

As drogas profiláticas dividem-se em cinco grupos:

- Beta- bloqueadores: propranolol, atenolol, nadolol, metropolol
- Antidepressivos: amitriptilina, nortriptilina, venlafaxina, duloxetina e em casos especiais de associação com depressão, uso de outros antidepressivos associados.
- Bloqueadores de canais de cálcio: usualmente para migrânea os melhores resultados ocorrem com a flunarizina
- Antagonistas de serotonina: pizotifeno, principalmente em crianças
- Anticonvulsivantes: topiramato, ácido valpróico, divalproato de sódio

#### C- Para as crises de cefaleia em salvas:

Nas crises podemos utilizar oxigênio em máscara a 100%, sumatriptano injetável e sumatriptano spray nasal.

#### D- Para a profilaxia da cefaleia em salvas:

Para o tratamento profilático da cefaleia em salva podemos utilizar verapamil, corticosteroides (prednisona e dexametasona), ácido valpróico, topiramato e lítio.

E- Para a cefaleia tipo SUNCT e hemicrania paroxística:

Para a cefaleia tipo SUNCT os tratamentos recomendados envolvem uso de lamotrigina e gabapentina. Para a hemicrania paroxística, um dos critérios diagnósticos e terapêuticos é a resposta ao uso da Indometacina.

### *1.2.3 Tratamentos intervencionistas para as cefaleias trigeminais:*

Existe uma parcela considerável de pacientes portadores das cefaleias trigemino-hipotalâmicas que apresentam crises de difícil controle, evoluindo com cronicidade de sintomas a despeito de todos os tratamentos disponíveis clinicamente/conservadoramente [31]. Para estes pacientes existem opções terapêuticas variadas descritas na literatura, desde procedimentos minimamente invasivos [41, 42] até o uso de estimuladores cerebrais profundos [41, 42], visando o melhor controle do quadro doloroso e a melhora na qualidade de vida.

A justificativa do uso de procedimentos intervencionistas no tratamento das cefaleias trigemino-autônômicas baseia-se na própria fisiopatologia deste grupo particular de síndromes dolorosas. Atualmente, existe uma confirmação de interação entre os nervos sensitivos periféricos da região cervical com nervos intracranianos, especialmente o trigêmeo, envolvidos no mecanismo da dor [41]. Esta relação funcional tem sido demonstrada em modelos animais: a irritação da dura-máter (inervada pelo trigêmeo) de ratos utilizando óleo de mostarda mostra o aumento de respostas no nervo occipital [43]. A estimulação do seio sagital de felinos leva a aumento do metabolismo em exames de imagem funcional atingindo o núcleo caudal do trigêmeo, corno dorsal da medula cervical, e a estimulação da artéria meníngea média de gatos e macacos provoca aumento do metabolismo no núcleo trigemino-cervical [44-46].

A compreensão desta relação anatômico-fisiológica leva à elaboração de mecanismos teóricos pelos quais a neuroestimulação e outras técnicas de

intervenção poderiam influenciar os mecanismos das cefaleias primárias autonômicas. Sendo assim, o uso da neuroestimulação em diversos sítios envolvidos na fisiopatologia destas cefaleias provocaria modificação dos impulsos elétricos intrínsecos, através de uma estimulação elétrica exógena [41]. Da mesma maneira, a manipulação através de lesão do sistema trigeminal poderia levar a uma regulação descendente da hiperatividade deste sistema envolvido na gênese destas cefaleias. Conforme descrito anteriormente, estes alvos podem ser periféricos (nervo occipital, coluna dorsal cervical) ou centrais (gânglio trigeminal, hipotálamo, substância cinzenta periqueductal/periventricular, córtex cerebral).

Sendo assim, as seguintes opções de procedimentos intervencionistas são descritas na literatura:

#### A- Estimulação elétrica transcutânea de nervo periférico [41]:

Esta técnica envolve a inserção de agulhas percutaneamente em região de escalpe e cervical posterior, com agulhas similares às de acupuntura, onde uma corrente elétrica é aplicada pelas agulhas. Um estudo monocego e placebo-controlado desenvolvido por Ahmed e col. [47] mostrou 50% de melhora nas escalas dolorosas quando comparado ao placebo.

#### B- Estimulação de nervos periféricos:

##### B.1- Estimulação do nervo occipital:

Estimulação de nervo periférico para cefaleias primárias envolve aplicação de estímulos elétricos em ramos específicos nervosos no sistema trigêmeino-cervical. Antes do implante definitivo, um teste com eletrodo percutâneo é sempre realizado. A primeira descrição do uso desta técnica ocorreu no nervo occipital maior em 1977 [48], atualmente a estimulação é aplicada nos nervos occipitais maior, menor e terceiro, ramos das raízes de C2 e C3 cervicais.

##### B.1.1- Uso em migrânea:

A primeira série de casos envolvendo o uso de estimulação do nervo occipital como modalidade de tratamento ocorreu em 2003 [49]. Nesta série, 88% dos pacientes tiveram mais de 50% de redução nas escalas de dor e frequência de cefaleia.

Outra série de casos retrospectiva, descrita em 2007 [50], mostra 8 pacientes tratados com estimulação do nervo occipital em um seguimento de três anos. Neste estudo, houve melhora de mais de 50% das escalas de dor em metade dos pacientes.

O primeiro trabalho que incluiu grupo-controle foi descrito em 2010, no estudo ONSTIM [51]. Neste estudo, o grupo com estimulação occipital apresentou melhora em 39% dos pacientes num seguimento de três meses. Outros estudos prospectivos de estimulação do nervo occipital, randomizados e controlados, têm sido produzidos, porém ainda sem resultados descritos na literatura.

#### B.1.2- Hemicrania contínua:

Uma série de casos de seis pacientes submetidos à estimulação do nervo occipital para esta síndrome dolorosa foi descrita na literatura. Quatro dos 6 pacientes apresentaram melhora de mais de 50% nas escalas de dor [52].

#### B.1.3- Cefaleia em salvas:

Dois estudos prospectivos, envolvendo 8 pacientes cada, foram publicados. No primeiro [53], a estimulação foi unilateral e 5 dos 8 pacientes obtiveram mais de 50% de redução de frequência de crises. No segundo grupo, o estímulo foi bilateral e apenas três pacientes obtiveram este grau de melhora.

Uma série de casos de quatro pacientes foi descrita com uso de estimulação occipital bilateral para o tratamento de cefaleia em salvas [54]. Estes pacientes foram seguidos por um período de seis meses, e dois evoluíram com melhora de mais de 50% da severidade e número de crises de cefaleia.

### B.2- Estimulação combinada dos nervos supra-orbital e occipital:

#### B.2.1- Migrânea:

Uma série de casos de sete pacientes submetidos à estimulação combinada de nervos supra-orbital e occipital foi descrita na literatura [55]. Seis dos 7 pacientes relataram redução das escalas de dor de 90 a 100% e 5 não necessitaram do uso de medicação, num tempo de seguimento de até 35 meses.

### B.3- Estimulação do gânglio esfeno-palatino:

A racionalidade para o uso do gânglio esfeno-palatino como provável alvo em potencial nas cefaleias autonômicas deriva do fato da participação deste núcleo como ponto gatilho para os fenômenos autonômicos observados especialmente nas cefaleias tipo salvas, através de suas conexões aferentes parassimpáticas. Sendo assim, os sintomas de lacrimejamento, salivação, hiperemia ocular e congestão nasal seriam o reflexo da ativação parassimpática nesta síndrome dolorosa [41].

O bloqueio deste gânglio com uso de anestésicos locais tem sido descrito na literatura para o tratamento de crises de cefaleia em salva e migrânea [56-58]. Sendo assim, o uso da estimulação foi o passo seguinte no uso deste alvo.

#### B.3.1- Uso em cefaleia em salvas:

Ibarra [59] mostrou relato de caso com completa supressão da cefaleia em salvas num seguimento de nove meses. Ansarinia e colaboradores [60] mostraram o uso da estimulação do gânglio esfeno-palatino em crises agudas de cefaleia em salvas com excelentes resultados a depender da localização adequada do eletrodo. Estes resultados motivaram um estudo controlado europeu ainda em andamento para implantes definitivos de estimuladores de gânglio esfeno-palatino no tratamento desta cefaleia.

#### B.3.2- Uso em migrânea:

Devido aos relatos de melhora de crises de enxaqueca com o bloqueio do gânglio esfeno-palatino, uma série de casos de 10 pacientes foi descrita na literatura, com o uso da estimulação [61]. Apenas três dos 10 pacientes

apresentaram redução significativa nas escalas de dor, e cinco não responderam à técnica.

#### C- Estimulação do nervo vago:

O nervo vago apresenta fibras eferentes parassimpáticas e aferentes sensitivas, sendo utilizado para a modulação do sistema nervoso autônomo e classicamente utilizado para o tratamento de epilepsia generalizada. Em 2003, Hord e colaboradores [62] relataram presença de redução de ataques de migrânea nos pacientes submetidos ao tratamento para epilepsia. Mauskop [63] descreveu uma série de casos de 6 pacientes submetidos à estimulação do nervo vago para o tratamento de migrânea crônica primária com 2 pacientes apresentando significativa melhora na frequência de crises (redução de mais de 50% nas escalas de avaliação). Outra série de casos descrita em 2009 [64] mostra resposta em dois dos quatro pacientes implantados com estimulação de nervo vago para tratamento de migrânea crônica após três meses de seguimento em parâmetros similares ao primeiro estudo.

#### D- Estimulação Cerebral Profunda (*Deep Brain Stimulation*)

A estimulação cerebral profunda consiste na colocação de eletrodos através de técnicas neurocirúrgicas refinadas de estereotaxia em estruturas subcorticais com funções cerebrais específicas. O propósito da estimulação cerebral profunda é a modulação destas estruturas e o uso da estimulação cerebral profunda engloba hoje várias doenças neurológicas incluindo os distúrbios do movimento, epilepsia, doenças psiquiátricas, sendo hoje estimado que mais de 40000 pessoas já receberam esta terapia para o tratamento da Doença de Parkinson [42].

O alvo dessa modalidade para o tratamento das cefaleias trigeminais é a região do hipotálamo posterior, localizando-se por estereotaxia 3mm posterior e 5 mm abaixo do ponto médio comissural e 2 mm lateral à linha média . O eletrodo é colocado ipsilateralmente ao lado dos sintomas da cefaleia, com exceção dos casos onde o sintoma é bilateral [42].

##### D.1- Estimulação cerebral profunda em cefaleia tipo salvas:

Em torno de 58 casos de estimulação cerebral profunda para o tratamento da cefaleia em salvas foram descritos na literatura até abril de 2010 [42]. Os primeiros casos foram descritos em 2003 por Franzini [65], onde a terapia foi utilizada em 5 pacientes com cefaleia em salvas intratável clinicamente, todos os pacientes apresentaram-se com resolução completa das crises no período de 2 a 22 meses de seguimento. Em 2006, este mesmo grupo descreveu 16 pacientes tratados com melhora significativa em 13 pacientes (10 com controle completo das crises dolorosas) num seguimento de 23 meses [66]. Efeitos adversos incluíram um caso de hemorragia com inundação ventricular sem repercussão clínica significativa.

Outro estudo, publicado por uma grupo Belga [67], mostrou 6 casos tratados de cefaleia em salva com o mesmo alvo, entretanto os resultados variaram dramaticamente. Num seguimento de 14 meses, 4 pacientes apresentaram melhora significativa das crises (dos quais três permaneceram livres de crise), um paciente cursou com ataques de pânico após o procedimento e um paciente apresentou hemorragia cerebral e evoluiu para óbito.

Em 2007, quatro casos foram relatados pelo grupo de Neurocirurgia Funcional da Universidade de São Francisco, EUA [68]. Num seguimento de 12 meses, dois pacientes apresentaram redução de mais de 50% na frequência de crises de cefaleia. Um paciente apresentou efeitos colaterais com a estimulação e não respondeu ao procedimento.

Em 2009, um grupo francês [69] realizou um estudo duplo-cego comparando estimulação ativa do eletrodo versus ausência de estimulação em 11 pacientes submetidos a implante para tratamento da cefaleia em salvas. Durante a fase de eletrodo desligado não houve melhora dos sintomas. Num seguimento de 11 meses após a estimulação, seis pacientes evoluíram com melhora de pelo menos 50% da frequência e intensidade das crises de cefaleia, nas escalas de avaliação.

#### D.2- Estimulação Cerebral profunda na Hemicrânia Paroxística:

Um paciente foi submetido à estimulação cerebral profunda para tratamento desta doença [70], com relato de melhora significativa, mas ainda em seguimento clínico.

### D.3- Estimulação cerebral profunda em cefaleia tipo SUNCT:

Conforme dados da literatura, dois pacientes foram tratados com uso de estimulação cerebral profunda hipotalâmica para tratamento de cefaleia tipo SUNCT. O primeiro foi relatado pelo grupo de Milão em 2005 [71], com o paciente evoluindo de 70 ataques diários para completo controle da dor. O segundo paciente foi descrito pelo grupo da *Mayo Clinic* -EUA [72], e evoluiu com uma melhora de 120 ataques /dia para 12 ataques por dia num seguimento de 12 meses.

### E- Procedimentos percutâneos:

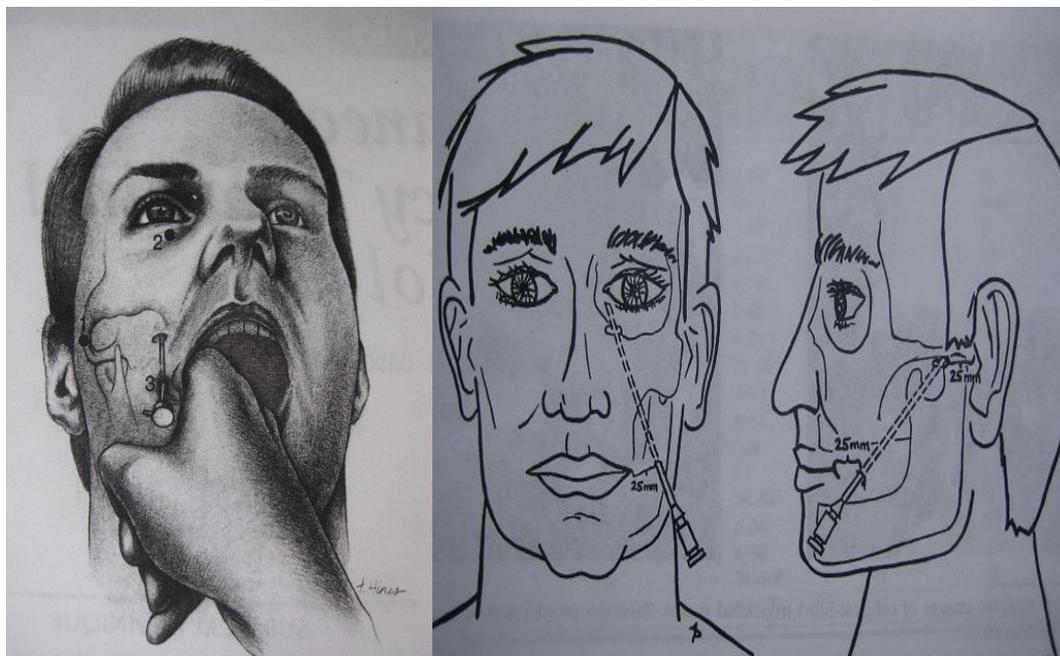
Devido à fisiopatologia das cefaleias trigêmino-autonômicas ser baseada nas relações entre o sistema trigeminal e o hipotálamo, uma série de procedimentos de manipulação do gânglio de gasser e do gânglio eseno-palatino têm sido descritos na literatura médica para o tratamento da cefaleia em salvas, SUNCT, e da neuralgia trigeminal essencial.

#### E.1- Procedimentos percutâneos na cefaleia em salvas:

Dentre os procedimentos percutâneos de manipulação do gânglio de gasser para o tratamento da cefaleia em salvas primária crônica, podemos destacar o uso do glicerol, a radiofrequência do gânglio de gasser e a microcompressão/rizotomia pelo cateter balão de Fogarty. Todos estes procedimentos apresentam técnica de acesso ao gânglio de gasser similar, descrita inicialmente por Hartel [73] e posteriormente aperfeiçoada por Tew e Taha [74].

A punção percutânea é feita por uma agulha de 100 mm de extensão com 20 gauge penetrando a pele a uma distância de 2,5 a 3 cm, lateralmente à comissura labial. O dedo do cirurgião, que fica inferiormente à asa do processo pterigoide lateral dentro da cavidade oral previne a penetração da agulha na mucosa oral e guia a ponta da agulha para a região medial do forame oval utilizando-se um guia radioscópico em posição antero-posterior. A agulha é então avançada com guias anatômicos mirando para a intersecção entre um plano coronal 3 cm anterior ao tragus e um plano sagital passando através do ponto medial da pupila. Em uma

posição radioscópica de perfil, a agulha é avançada através da intersecção entre o clivus e a sombra radiológica do osso petroso intracraniano, numa posição máxima de 5 a 10 mm acima desta intersecção, como limite de segurança.



**Figura 2: Ilustração representativa da punção de gânglio de gasser pela técnica de Hartel.**

Inúmeros estudos descrevem o uso do glicerol no tratamento das cefaleias em salvas [75-78]. Pieper e colaboradores [79] descrevem o uso desta técnica em 18 pacientes com melhora inicial em 83% dos casos. Após um seguimento médio de 5,2 anos, 43% dos pacientes ainda mantiveram o benefício da intervenção: queda de mais de 50% da frequência de crises e intensidade da cefaleia.

Com relação à radiofrequência do gânglio de gasser, existem também vários estudos na literatura [80-82] relatando melhora da sintomatologia com o uso dessa técnica percutânea. Taha e Tew [82] mostraram boa resposta em 5 de 7 pacientes submetidos ao procedimento para o tratamento da cefaleia em salvas num seguimento maior que 5 anos. Conforme dados da literatura, a efetividade média para esta técnica atinge cerca de 70% [83], entretanto a mesma apresenta algumas intercorrências não visualizadas nas outras técnicas percutâneas, como risco de anestesia de córnea e posterior ulceração da mesma, e o risco de anestesia dolorosa de face.

Poucas referências relatam uso da técnica de microcompressão/rizotomia do gânglio de gasser por cateter balão no tratamento da cefaleia em salvas. Constantoyannis e colaboradores [84] relatam dois casos, com melhora significativa em um deles (ausência de crises de dor).

Outra fonte de manipulação percutânea no tratamento da cefaleia em salvas é o gânglio esfeno-palatino. A participação desta estrutura na fisiopatogenia da cefaleia em salvas foi descrita anteriormente, quando da exposição dos procedimentos de neuromodulação. Oomen KP e col [85] descreveram melhora significativa das crises em 9 de 15 pacientes tratados com radiofrequência do gânglio esfeno-palatino. Narouze e col, em 2009 [57], mostraram benefícios em todos os pacientes submetidos à radiofrequência de gânglio esfeno-palatino para tratamento de cefaleia em salvas, selecionados pela resposta prévia ao bloqueio analgésico do gânglio esfeno-palatino.

#### *1.2.4- Imagem funcional e fisiopatologia nas cefaleias autonômicas:*

Os estudos de imagem funcional das cefaleias primárias de caráter trigeminal têm auxiliado a demonstrar um melhor conhecimento da fisiopatologia destas síndromes dolorosas, especialmente na migrânea e na cefaleia em salvas. Os métodos avançados de diagnóstico funcional como o SPECT (tomografia por emissão de fóton único), PET (tomografia por emissão de pósitrons), e Ressonância Magnética Funcional compartilham conclusões anatômicas e substratos fisiológicos importantes no entendimento destas cefaleias [32].

Trabalhos demonstram que o uso da Ressonância Magnética Funcional, usando a técnica de BOLD (*blood oxygen level dependence*), após uma crise aguda de migrânea, revela aumento de atividade no gânglio trigeminal unilateral e na medula cervical alta, bilateralmente [86].

Artigos descrevem, também, que a ativação do sistema trigeminal [87] nestes pacientes leva à ativação do núcleo salivatório superior da ponte, o qual se origina das fibras parassimpáticas oriundas do gânglio esfeno-palatino, confirmando o envolvimento destas estruturas e vias na patologia das cefaleias autonômicas. Desta forma, o gânglio esfeno-palatino aparece também como um alvo potencial para a manipulação, no tratamento destas síndromes dolorosas.

A descrição da realização do PET, em 5 pacientes em crise aguda de migrânea [88], mostra ativação da região dorsal da ponte, giro do cíngulo anterior, giro do cíngulo posterior, cerebelo, tálamo, insula, córtex pré-frontal e lobos temporais.

Cefaleia em salvas induzida por nitroglicerina foi estudada com uso de PET em 8 pacientes [89]. Áreas de ativação foram visualizadas em região de hipotálamo, tálamo, córtex do giro do cíngulo anterior, e ínsula bilateral. A atividade aumentada do giro do cíngulo cessou após o fim da crise neste estudo. Estudo de captação de cefaleia em salva espontânea também foi descrito na literatura com achados semelhantes [90].

### **1.3 Tratamento da cefaleia em pacientes com tumor hipofisário**

O tratamento das cefaleias em pacientes com adenomas hipofisários ainda permanece empírico e sintomático, baseado puramente nas características clínicas da cefaleia apresentada pelos pacientes. Este fato deve-se à ausência de trabalhos específicos nesta área, o que é esperado em virtude da heterogeneidade da apresentação clínica.

O que acontece na prática clínica é o tratamento específico da lesão tumoral de acordo com as indicações já pré-existentes na literatura [91]. A indicação de tratamento dos tumores hipofisários depende de suas características secretoras e do volume tumoral. Sendo assim, existem as seguintes recomendações:

A-Para microadenomas (tumores menores que 1 cm de diâmetro) funcionantes (produtores de hormônio):

A.1-Prolactinomas: o uso de agonistas dopaminérgicos é a primeira opção de tratamento (cabergolina ou quinagolida), apresentando resultados iguais ou superiores à bromocriptina (outra opção de tratamento medicamentoso), com melhor tolerabilidade e meia-vida mais longa. Em caso de falha no tratamento medicamentoso o tratamento cirúrgico é indicado (cirurgia transesfenoidal endoscópica ou microcirurgia aberta) [92, 93].

A.2- Tumores produtores de GH (Acromegalia): A cirurgia é a primeira opção de tratamento. Quando ocorre recidiva bioquímica após o tratamento cirúrgico, o tratamento complementar é necessário, e pode ser feito com uso de análogos da somatostatina (octreotídeo ou lanreotídeo), agonistas dopaminérgicos (cabergolina) e/ou inibidores da somatomedina C (pegvisomanto). Em caso de falha de ambos, a radioterapia é uma terceira opção de tratamento [94].

A.3- Tumores produtores de ACTH (Doença de Cushing): A abordagem cirúrgica também é o tratamento de escolha. Em caso de ausência de cura cirúrgica, recidiva, ou em pacientes de alto risco para a cirurgia, a radioterapia deve ser considerada. O uso de medicações, como cabergolina e cetoconazol, ou mesmo a adrenalectomia, podem ser tentados em condições específicas [95].

A.4- Tumores produtores de TSH: usualmente são mais agressivos e geralmente são macroadenomas ao diagnóstico. O tratamento cirúrgico é considerado de primeira linha e, nos casos em que não se obtém cura, os análogos de somatostatina e a radioterapia são as opções terapêuticas indicadas. Os microadenomas podem ser tratados com uso de octreotídeo como droga de primeira linha. Os beta-bloqueadores e medicações inibidoras de hormônios tireoidianos podem ser utilizados no controle do hipertireoidismo [96].

B- Microadenomas não-funcionantes: em muitos casos, apenas seguimento clínico é recomendado, se não existe efeito de massa. Caso existam sintomas compressivos, a cirurgia hipofisária é indicada [97]

C- Macroadenomas (tumores maiores de 1 cm de diâmetro) funcionantes [98]

C.1-Prolactinomas: aqueles que não respondem à terapia medicamentosa anteriormente citada devem ser submetidos ao tratamento cirúrgico.

C.2- Tumores produtores de GH, ACTH e TSH: o tratamento cirúrgico é a primeira opção. Em caso de falha terapêutica considera-se o uso das medicações descritas anteriormente. Radioterapia é terceira opção de tratamento.

D- Macroadenomas não-funcionantes: tratamento cirúrgico é primeira opção.

E- Em caso de apoplexia hipofisária: Cirurgia é primeira opção, aliada à reposição hormonal.

Após o tratamento da lesão, embora a cefaleia não seja o objetivo principal do tratamento convencional, um grande número de pacientes experimenta melhora neste sintoma, seja com tratamento clínico ou cirúrgico [16, 99].

No entanto, uma parcela mínima dos pacientes portadores de cefaleia e tumores hipofisários apresenta uma condição dolorosa rara e de difícil tratamento. Este subgrupo desenvolve um padrão de cefaleia autonômica/trigeminal refratária aos tratamentos clínico e cirúrgico da lesão tumoral, mesmo com o uso de analgésicos sintomáticos de alta potência e moduladores da dor. Em um estudo prévio relatado na literatura [30], e também em nossa prática clínica no Serviço de Endocrinologia da Universidade da Brasília (dados não publicados), estes pacientes ocasionalmente apresentam melhora da cefaleia com o uso de análogos da somatostatina, especialmente aqueles portadores de adenomas secretores de hormônio do crescimento.

Infelizmente, mesmo estes pacientes que inicialmente respondem ao tratamento com octreotida evoluem com cefaleia rebote de forte intensidade, e necessidade de aumento progressivo das doses de octreotida injetável. Inclusive, há casos isolados de pacientes que utilizam mais de 50 injeções subcutâneas do medicamento diariamente para obter o alívio das crises dolorosas de padrão autonômico. Esses dados desencorajam o uso desta medicação como opção rotineira no tratamento das cefaleias nestes pacientes.

## **2. OBJETIVOS:**

Considerando a relevância dos sintomas compressivos na doença hipofisária, mais especificamente a gravidade da cefaleia intratável apresentada por um subgrupo restrito de pacientes nesse contexto, bem como a escassez de conhecimentos sobre a etiopatogênese e a consequente inexistência de opções terapêuticas clínicas que possam trazer uma melhor qualidade de vida para estes doentes, este estudo foi proposto com os seguintes objetivos:

- 2.1- Desenvolver uma opção terapêutica alternativa no tratamento dos pacientes com tumores hipofisários que evoluem com cefaleia autonômica severa e intratável, mesmo após procedimento cirúrgico para tratamento do adenoma hipofisário.
  
- 2.2- Correlacionar as alterações funcionais do sistema trigemino-hipotalâmico com o padrão de cefaleia e a resposta ao tratamento em pacientes portadores de tumor hipofisário, através da realização de SPECT cerebral ictal pré-tratamento.

### 3. MÉTODOS:

#### ***3.1 Pacientes e classificação da cefaleia***

A seleção dos pacientes foi realizada a partir de pacientes submetidos a procedimento cirúrgico para exérese de tumor hipofisário. Durante o período de 1998 a 2007, foram operados 345 pacientes consecutivos no Hospital Universitário de Brasília (HUB). Desta amostra de pacientes acompanhados no ambulatório de Endocrinologia deste hospital, foi realizada triagem clínica onde os pacientes que persistissem com cefaleia a despeito do procedimento cirúrgico e de tratamento clínico convencional fossem encaminhados ao ambulatório de Neurocirurgia Funcional do HUB.

Os pacientes encaminhados foram submetidos a protocolo específico de triagem que consistia de: análise semiológica da cefaleia (**Anexo 1**) e classificação do padrão de cefaleia de acordo com a Classificação da Sociedade Internacional de Cefaleia [37].

Cerca de 20 pacientes com quadro de cefaleia persistente e de difícil controle foram encaminhados ao ambulatório de Neurocirurgia Funcional do HUB. Destes, 11 apresentavam padrão semiológico compatível com cefaleia de padrão autonômico-trigeminal, e foram selecionados para o nosso estudo. Apenas um paciente dos 11 selecionados não se apresentava sob controle hormonal, e o estudo foi conduzido no período de 2007 a 2008.

A severidade da cefaleia nestes pacientes foi avaliada com o uso do escore HIT-6 ou Teste de Impacto da Cefaleia [100] (**Anexo 2**). Esta escala prática consiste de seis itens, selecionados a partir de um questionário maior, que avaliam o funcionamento social, intensidade da dor, impacto emocional, o bem estar, a função cognitiva e a vitalidade. De acordo com o escore de cada subclasse, a cefaleia é graduada em leve (< 50 pontos), moderada (50-55 pontos), substancial (56-59 pontos) ou severa (> 60 pontos). Este instrumento de avaliação foi traduzido para mais de 27 idiomas, entre eles o português do Brasil, para o qual foi validado. Esta escala apresenta boa correlação em diferentes idiomas com a severidade da cefaleia e sua influência na qualidade de vida dos pacientes.

Os pacientes foram submetidos à avaliação com o Teste de Impacto de Cefaleia (HIT-6) dois meses antes do protocolo de tratamento, e numa frequência de duas vezes/mês. Posteriormente ao protocolo, o mesmo foi repetido na frequência de duas vezes/mês após 3 e 6 meses de tratamento clínico e cirúrgico respectivamente. Para a análise nós consideramos a média dos resultados do HIT-6 durante o período de pré-tratamento comparada com a média do HIT-6 de seguimento.

### **3.2 Tomografia Cerebral Computadorizada com Emissão de Fóton Único (SPECT Cerebral)**

Os 11 pacientes envolvidos no estudo foram submetidos à avaliação funcional cerebral com uso do SPECT ictal, no período de pré-tratamento, utilizando-se o aparelho GE Millenium MG-Multi-geometry digital CSE dual-detector gamma câmara (General Electric, Milwaukee, Wisconsin, EUA). O Radionuclídeo utilizado foi o <sup>99m</sup>Tecnécio, na dose de 30 mCi intravenoso, e nós utilizamos um colimador de alta resolução com 15% de janelamento a 140 KeV. A aquisição das imagens se iniciou 60 minutos depois da administração do radionuclídeo, com uma resolução de 64 x 64 pixels e 1.5 de zoom.

Os pacientes realizaram o exame na posição supina, com a cabeça fixa por um aparato específico de maneira que o cérebro era completamente visível na porção inferior do campo. Nós usamos uma órbita circular, com projeções de 360<sup>o</sup>, e 64 frames de 30 segundos de aquisição. A reconstrução foi realizada pelo método *iterative* e a correção da atenuação pelo método de Chang Order.

Nas imagens de SPECT, que constituem imagens tomográficas reconstruídas em 3 planos (coronal, sagital e transaxial) representando o fluxo sanguíneo do parênquima encefálico, o radionuclídeo administrado intravenosamente realiza a passagem pela barreira hemato-encefálica e concentra-se no cérebro de acordo com a perfusão de cada local. Na escala colorida padrão (GE cool), os tons mais escuros correspondem ao decréscimo da perfusão e os tons mais claros significam aumento da perfusão. Em todos os pacientes o exame foi realizado durante um episódio de cefaleia intensa (ictal SPECT).

### **3.3 Protocolo do Estudo:**

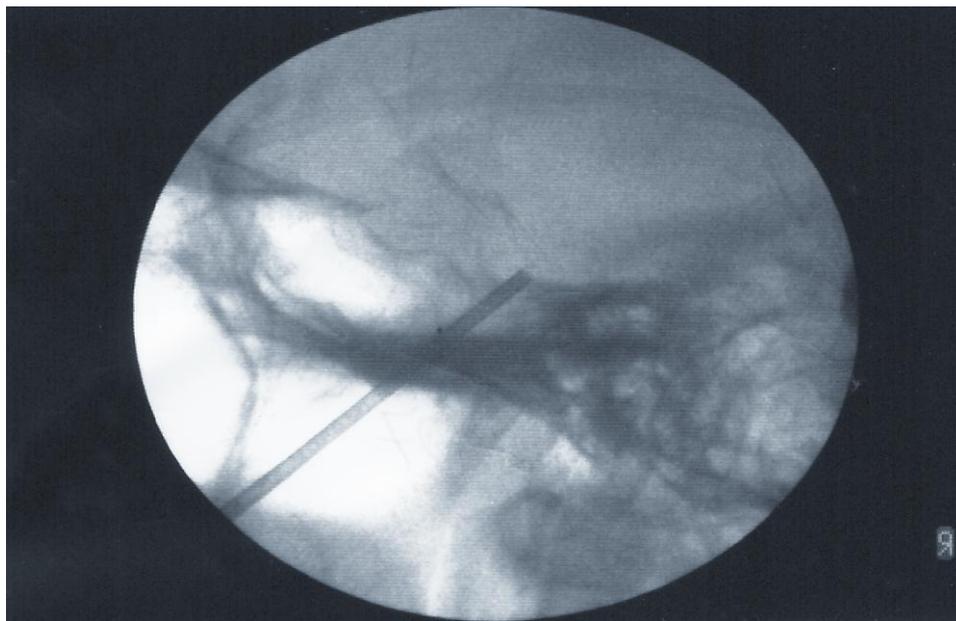
O protocolo do trabalho incluiu o seguinte: tratamento conservador/medicamentoso com uso de diferentes medicações rotineiramente utilizadas no tratamento das cefaleias autonômicas/trigeminais, por um período de seis meses. Durante este período, os pacientes foram avaliados pelo HIT-6 visando analisar o impacto do tratamento conservador.

Os pacientes que após seis meses de tratamento clínico apresentassem melhora de pelo menos um nível de classificação na escala HIT-6 foram considerados responsivos e mantidos em tratamento conservador. De nossa amostra inicial de 11 pacientes cerca de 5 apresentavam-se neste padrão.

Os pacientes que após seis meses de tratamento conservador não apresentassem melhora da escala de avaliação HIT-6 foram elegíveis para os procedimentos intervencionistas na tentativa de controle de seu quadro doloroso.

#### **3.3.1 Procedimentos Intervencionistas**

O tratamento com intervenção consistiu de duas fases. Numa primeira etapa nós realizamos bloqueio percutâneo do gânglio trigeminal/gasser, com o intuito de realizar modulação do sistema trigêmino-hipotalâmico, possivelmente envolvido na gênese da cefaleia destes pacientes. Foi realizada uma série de três bloqueios consecutivos, usando uma solução de 2 ml contendo 120ug de clonidina (um bloqueador alfa-adrenérgico) e 1 ml de bupivacaína a 1%, através da técnica já consagrada de punção percutânea de Hartel, tradicionalmente utilizada no tratamento percutâneo das neuralgias trigeminais [73] ( Figura 3)

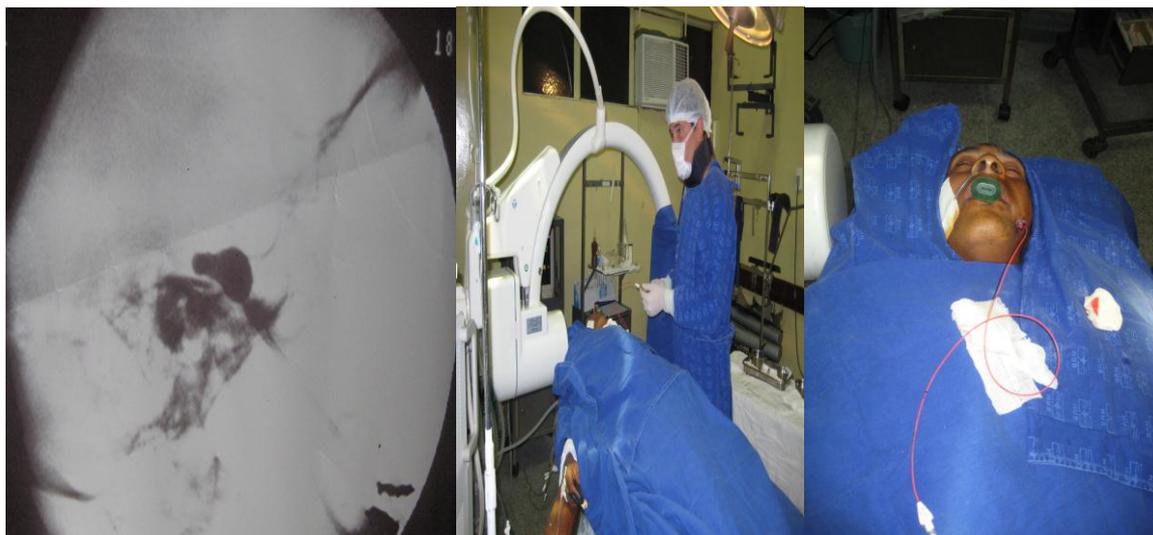


**Figura 3 Exemplo de punção percutânea do Gânglio de Gasser guiada por radioscopia usando a técnica de Hartel**

Dos cinco pacientes inicialmente selecionados para a técnica invasiva, dois responderam ao procedimento com melhora transitória da cefaleia, verificada também pela escala HIT-6.

Estes dois pacientes que apresentaram melhora transitória foram então submetidos à segunda etapa do procedimento de intervenção: o tratamento com a microcompressão da gânglio trigeminal com uso de cateter balão tipo Fogarty 4F.

O procedimento de rizotomia (Figura 4) foi realizado em regime de centro cirúrgico com uso de fluoroscopia. O procedimento foi realizado sob sedação, com monitorização oximétrica e eletrocardiográfica e com uso de atropina em caso de respostas vagais de bradicardia /bradiarritmia.



**Figura 4 Técnica de compressão do gânglio de gasser por cateter balão de Fogarty 4F**

No procedimento, os pacientes ficavam na posição supina (decúbito dorsal), com um coxim sobre os ombros permitindo cerca de 20 graus de extensão. Uma agulha de 14 gauge foi introduzida percutaneamente usando técnica de Hartel sob fluoroscopia em posições lateral e anterior. Uma vez que a agulha atingia o forame oval ela era posicionada e após a retirada do guia, era realizada a passagem do cateter de Fogarty modelo 4F

Uma visão radiológica lateral foi realizada durante a compressão, o ar foi evacuado do cateter previamente e foi realizada injeção de contraste com 0,7ml de 180mg% de ioexol, e uma vez que o formato do balão “tipo pera” era conseguida, realizava-se a manutenção da compressão durante 60 segundos. A forma do balão “tipo pera” indica que a ponta do mesmo está localizada no poro trigeminal, que é o local onde deve ser realizada a compressão do mesmo.

Resposta depressora foi observada em ambos os pacientes durante a compressão (resposta vagal). Após a compressão, o balão era desinsuflado e posteriormente retirado com a agulha. Curativo local onde foi realizada a punção foi realizado após o procedimento, e os pacientes receberam alta na manhã seguinte após a realização do mesmo.

### **3.4 Aprovação pelo comitê de ética:**

O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos da Faculdade de Medicina da Universidade de Brasília (CEP-FM 068/2010),

observando as normas éticas para pesquisa científica em seres humanos, estabelecidas pela Declaração de Helsinque e pelo Ministério da Saúde (**Anexo 4**).

### ***3.5 Análise dos resultados:***

Os resultados do trabalho foram analisados de forma descritiva.

#### **4. RESULTADOS:**

As características gerais dos 11 pacientes portadores de cefaleias autonômicas de difícil controle englobados no estudo são mostradas na tabela 3. Quatro pacientes tinham adenomas produtores de hormônio do crescimento e apenas um deles não apresentava controle endocrinológico após o tratamento com cirurgia e uso de análogos de somatostatina.

Outros quatro pacientes eram portadores de adenomas secretores de prolactina (prolactinomas), que foram inicialmente tratados com agonistas dopaminérgicos e posteriormente submetidos a tratamento cirúrgico, com exérese da lesão expansiva hipofisária e cura bioquímica. Um paciente com microprolactinoma foi tratado apenas com agonistas dopaminérgicos. Os outros dois pacientes apresentavam adenomas hipofisários clinicamente não-funcionantes.

Em oito dos onze pacientes a cefaleia foi o principal sintoma relacionado ao diagnóstico da lesão expansiva selar. Nenhum dos pacientes apresentava histórico prévio de cefaleias de padrão autonômico e/ou trigeminal.

Todos os indivíduos tiveram sua cefaleia mensurada de acordo com a severidade, utilizando-se a escala do Teste de Impacto de Cefaleia (HIT-6), a qual se encontra detalhada na tabela 4, e todos foram funcionalmente analisados através da realização do SPECT cerebral, realizado durante a vigência de uma crise aguda de cefaleia de forte intensidade (SPECT ictal).

Tabela 3 – Características dos pacientes envolvidos no estudo

Paciente	Sexo	Idade	Dor de cabeça como principal sintoma no diagnóstico	Padrão de cefaleia autonômica	Tamanho do tumor antes da cirurgia	Histologia	Tratamento	HIT-6
1	M	28	Sim	Migrânea	Macroadenoma	Não funcionante	Cirurgia	58
2	F	41	Sim	Salvas	Microadenoma	GH	Cirurgia/análogo de somatostatina A	62
3	F	38	Não	Salvas	Macroadenoma	GH	Cirurgia/análogo de somatostatina B	58
4	F	29	Sim	Migrânea	Microadenoma	Prolactina	Cirurgia/agonistas dopaminérgicos C	50
5	F	26	Sim	Migrânea	Microadenoma	Prolactina	Cirurgia/agonistas dopaminérgicos D	52
6	F	28	Não	Não classificável	Macroadenoma	GH	Cirurgia/análogo de somatostatina E	70
7	M	39	Sim	Neuralgia Trigeminal	Macroadenoma	Prolactina	Cirurgia/agonistas dopaminérgicos F	48
8	F	52	Sim	Migrânea	Macroadenoma	Prolactinoma	Cirurgia G	51
9	F	45	Não	Salvas	Macroadenoma	Não funcionante	Cirurgia/agonistas dopaminérgicos	58
10	M	45	Não	Salvas	Microadenoma	GH	Cirurgia/análogo de somatostatina <sup>H</sup>	54
11	F	34	Sim	Não classificável	Macroadenoma	Prolactina	Cirurgia/agonistas dopaminérgicos <sup>I</sup>	73

F: feminino, M: masculino, Idade em anos, GH: Growth-Hormone (tumores produtores de hormônio do crescimento),

<sup>A-I</sup> Níveis Hormonais dos pacientes ao início do estudo:

<sup>A</sup> IGF-1:595 ng/ml( valor referência: 106-277) <sup>B</sup> IGF-1:92 ng/ml (vr:98-2610)

<sup>C</sup> Prolactina: 19.3 ng/ml (vr:0.33-27.33)

<sup>D</sup> Prolactina: 10.4 ng/ml ( vr:0.33-27.33)

<sup>E</sup> IGF-1 : 174 ng/ml (vr:117-321)

<sup>F</sup> Prolactina:22 ng/ml ( vr: 0.33-27.33)

<sup>G</sup> Prolactina: 12 ng/ml (vr: 0.33-27.33)

<sup>H</sup> IGF-1: 110 ng/ml(vr:98-261)

<sup>I</sup> Prolactina: 17 ng/ml ( vr: 0.33-27.33)

Todos os pacientes, com exceção do paciente de número 7, obtiveram uma classificação mínima de moderada na escala de avaliação do Teste de Impacto de Cefaleia, sendo que três pacientes apresentaram cefaleia severa, de acordo com esta classificação(tabela 4).

Tabela 4 – Média dos resultados da escala HIT-6 durante o período pré-tratamento

Tópicos na escala HIT-6	Pacientes										
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Intensidade da dor	13	11	11	10	10	13	8	11	13	11	11
Funcionamento social	11	13	13	8	10	11	8	8	11	11	13
Bem estar	8	10	8	8	10	11	8	8	8	8	13
Vitalidade	10	10	10	10	8	11	8	8	8	8	10
Impacto Emocional	8	10	8	6	8	13	8	8	10	8	13
Funcionamento Cognitivo	8	8	8	8	6	11	8	8	8	8	13
<b>Final HIT-6</b>	<b>58</b>	<b>62</b>	<b>58</b>	<b>50</b>	<b>52</b>	<b>70</b>	<b>48</b>	<b>51</b>	<b>58</b>	<b>54</b>	<b>73</b>

Classificação (HIT-6): 40-49 pequeno , 50-55 moderado, 56-59 substancial, >59 severo.

O SPECT cerebral realizado na vigência de crise aguda (SPECT ictal) mostrou um aumento da captação nas regiões insular/peri-insular e talâmica/hipotalâmica, em todos os quatro pacientes que apresentaram cefaleia de padrão semelhante à do tipo salvas (pacientes 2, 3, 9 e 10), como mostrado na Figura 4. Os outros sete pacientes, subclassificados respectivamente como padrão migranoso (pacientes 1, 4, 5 e 8), semelhantes à neuralgia trigeminal (paciente 7) e “sem classificação possível” (pacientes 6 e 11), não mostraram a mesma alteração verificada nos pacientes com padrão tipo cefaleia em salva no SPECT cerebral (Figura 5).

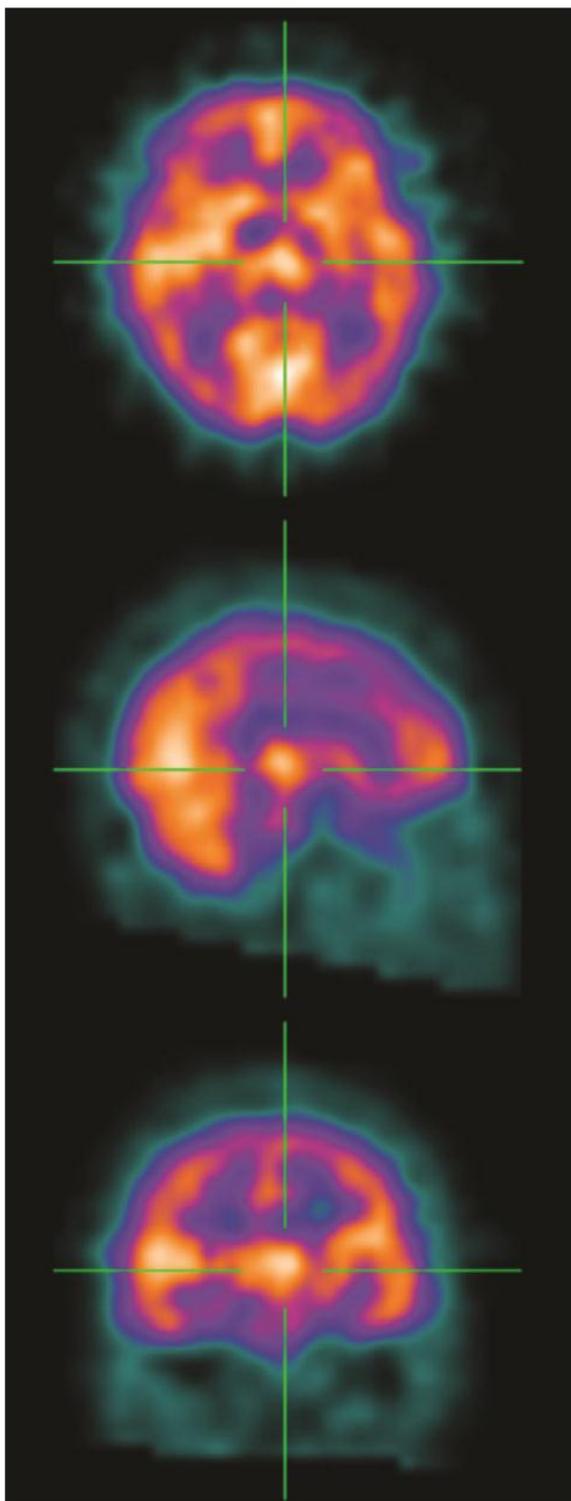


Figura 4 SPECT ictal realizado no paciente 2 mostrando aumento da captação do radiofármaco em região talâmica/hipotalâmica bilateralmente. O mesmo achado foi encontrado nos pacientes 3,9 e 10

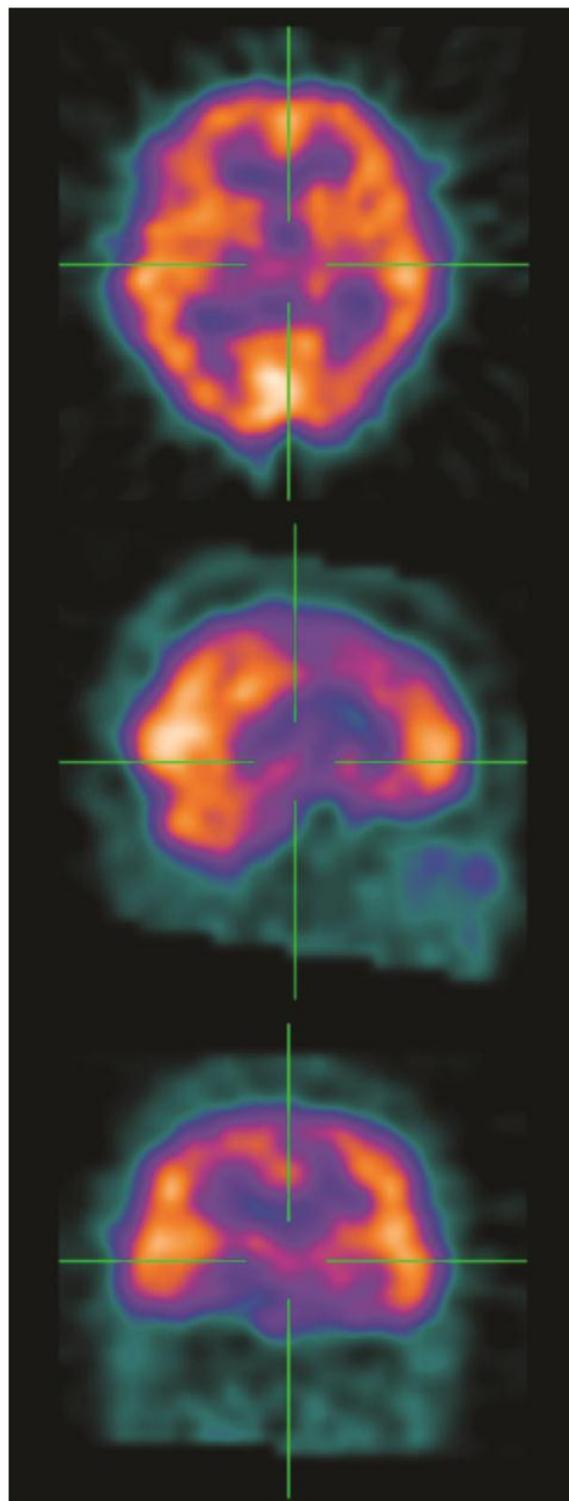


Figura 5 SPECT ictal realizado no pacientes 1. Verifica-se a ausência de hipercaptação do radiofármaco nas regiões talâmica/hipotalâmica. O mesmo padrão foi observado nos pacientes 4,5,7,8 e 11

Todos os pacientes foram inicialmente submetidos ao tratamento conservador/clínico, fazendo uso de diversas medicações rotineiramente utilizadas

no tratamento das cefaleias autonômicas, e a severidade da cefaleia foi novamente avaliada pelo Teste de Impacto da Cefaleia, num período de seis meses de seguimento, com medidas da escala sendo realizadas numa frequência de duas vezes ao mês.

Após o período inicial de tratamento clínico, três pacientes com cefaleia de padrão migranoso e um paciente com padrão tipo cefaleia em salvas apresentaram uma significativa melhora clínica e uma alteração no padrão de severidade de acordo com o HIT-6, mudando o seu estado de moderado para leve (tabela 5). Estes quatro pacientes, juntamente com o paciente portador de cefaleia de padrão similar à neuralgia trigeminal que experimentou um decréscimo de 6 pontos na escala do Teste de Impacto de Cefaleia – HIT-6, foram mantidos em tratamento conservador sem realização de procedimentos adicionais, uma vez que os benefícios do tratamento medicamentoso foram considerados evidentes e relevantes. As medicações usadas, dose, efeitos colaterais e doses finais de seguimento estão descritas na tabela 6.

Tabela 5 – Resultados da escala HIT-6 após seis meses de tratamento conservador

Tópicos na escala HIT-6	Pacientes										
	1	2	3	4*	5*	6	7*	8*	9	10*	11
Intensidade da dor	13	11	11	<b>6</b>	<b>8</b>	13	<b>6</b>	<b>8</b>	13	<b>8</b>	11
Funcionamento social	11	13	13	<b>6</b>	<b>6</b>	11	<b>6</b>	8	11	<b>6</b>	13
Bem estar	8	10	8	8	10	11	<b>6</b>	8	8	8	13
Vitalidade	10	10	10	10	8	11	8	<b>5</b>	8	8	10
Impacto Emocional	8	10	8	6	8	13	8	8	10	8	13
Funcionamento Cognitivo	8	8	8	8	6	11	8	8	8	8	13
HIT-6 Inicial	58	62	58	50	52	70	48	51	58	54	73
HIT-6 Final	<b>58</b>	<b>62</b>	<b>58</b>	<b>44*</b>	<b>46*</b>	<b>70</b>	<b>42*</b>	<b>46*</b>	<b>58</b>	<b>46*</b>	<b>73</b>

\* = HIT-6 muda após seis meses de tratamento conservador.

Classificação (HIT-6): 40-49 pequeno, 50-55 moderado, 56-59 substancial, >59 severo.

Tabela 6 - Tratamento Clínico: medicamentos, efeitos colaterais e doses.

Pacientes	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Medicação	AMT, PRO, TOP, VAL	LIT, VAL, VER	LIT, VAL, VER	NTP, TOP	AMT, PRO	AMT, TOP, VAL, VEN, VER	CBZ, TOP	AMT, PRO, VAL	LIT, VAL, VER	VAL, VER	AMT, VAL, PRO, TOP
Efeitos Colaterais	VAL: Náusea e tontura	Sem Efeitos Colaterais	VER: retenção de água e tontura	Sem Efeitos Colaterais	Sem Efeitos Colaterais	VAL: Náusea e tontura VEN: Náusea	Sem Efeitos Colaterais	Sem Efeitos Colaterais	Sem Efeitos Colaterais	Sem Efeitos Colaterais	Sem Efeitos Colaterais
Dose final de Medicamento	AMT: 75* PRO: 120* TOP: 75*	LIT: 1200* VAL: 1000* VER: 240*	LIT: 1200* VAL: 1000*	NTP: 50* TOP: 75*	AMT: 75* PRO: 160*	AMT: 75* TOP: 100* VEN: 240*	CBZ: 1000* TOP: 50*	AMT: 50* PRO: 120* VAL: 1000*	LIT: 1800* VAL: 1000* VER: 360*	VAL: 1000* VER: 480*	AMT: 75* VAL: 1000* PRO: 120* TOP: 75*
HIT-6 Scale	58	62	58	44	46	70	42	46	58	46	73

\*= as doses estão em mg/dia. AMT.: amitriptilina, CBZ : carbamazepina, LIT: carbonato de lítio, NTP: nortriptilina, PRO: propranolol, TOP: topiramato, VAL: ácido valpróico, VEN: venlafaxina, VER: verapamil.

Os outros seis pacientes que não apresentaram melhora após seis meses de tratamento conservador foram alocados para a realização de procedimentos minimamente invasivos para o tratamento do seu quadro doloroso. Os mesmos foram submetidos inicialmente, então, ao bloqueio percutâneo do gânglio de gasser pela técnica de Hartel.

Após o procedimento de bloqueio, observou-se que um paciente com cefaleia de padrão migranoso (paciente 1) obteve mudança na sua classificação do Teste de Impacto de Cefaleia de substancial para moderado, mantendo esta classificação após 3 e 6 meses de seguimento (tabela 7). Um paciente com cefaleia de padrão tipo salvas (paciente 2, o único paciente que não se apresentava sob controle hormonal dentro do estudo) e dois pacientes que apresentavam cefaleia de padrão “não classificável” (pacientes 6 e 10) não experimentaram nenhum benefício com a realização do procedimento, sendo esse fato mostrado em sua evolução da escala do Teste de Impacto de Cefaleia. Estes pacientes não responsivos não foram submetidos a nenhum outro procedimento minimamente invasivo.

Os pacientes 3 e 9, portadores de cefaleia de padrão tipo salvas, mostraram uma resposta inicial ao bloqueio, com mudança de classificação no padrão do Teste de Impacto de Cefaleia de substancial para moderado, que se manteve durante 4 meses de seguimento. Entretanto, esse efeito foi transitório e o escore retornou ao patamar de moderado após seis meses de seguimento (tabela 7).

Tabela 7 - Resultados da escala HIT-6 em três e seis meses de seguimento após bloqueio percutâneo do gânglio de Gasser

Pacientes Follow-up	1 (Enxaqueca)		2 (Salvas)		3 (Salvas)		6 (Sem class)		9 (Salvas)		11 (Sem class)	
	3 m.	6 m.	3 m.	6 m.	3 m.	6 m.	3 m.	6 m.	3 m.	6 m.	3 m.	6 m.
Tópicos HIT-6												
Intensidade da dor	8	8	11	11	8	11	13	13	10	13	11	11
Funcionamento social	10	10	13	13	10	13	11	11	8	11	13	13
Bem estar	8	8	10	10	8	8	11	11	8	8	13	13
Vitalidade	10	10	10	10	10	10	11	11	8	8	10	10
Impacto Emocional	6	6	10	10	6	8	13	13	8	10	13	13
Funcionamento Cognitivo	8	8	8	8	8	8	11	11	8	8	13	13
Classificação final HIT-6	<u>50*</u>	<u>50*</u>	62	62	<u>50**</u>	<u>58**</u>	70	70	50**	58**	73	73

Classificação (HIT-6): 40-49 pequeno, 50-55 moderado, 56-59 substancial, >59 severo.

\*= Resposta permanente ao bloqueio

\*\*= Resposta transitória ao bloqueio

Com base na resposta ao uso do bloqueio do gânglio de gasser, os pacientes 3 e 9 foram encaminhados para a realização de procedimento de rizotomia trigeminal por uso de cateter balão de Fogarty (Figura 6). Três meses após o procedimento, mudanças significativas no escore do Teste de Impacto de Cefaléia foram notadas. Em ambos os pacientes, a cefaleia foi subclassificada de substancial para leve (tabela 8). Os benefícios se mantiveram após mais de um ano de seguimento clínico.

Tabela 8 - Resultados da escala HIT-6 após três meses de rizotomia por balão

Pacientes	Paciente 3		Paciente 9	
	Antes do Balão	Após o Balão	Antes do Balão	Após o Balão
<b>Tópicos na escala HIT-6</b>				
Intensidade da dor	11	<u>8</u>	13	<u>10</u>
Funcionamento social	13	<u>10</u>	11	<u>8</u>
Bem estar	8	8	8	8
Vitalidade	10	<u>8</u>	8	<u>6</u>
Impacto Emocional	8	<u>6</u>	10	<u>6</u>
Funcionamento Cognitivo	8	8	8	8
<b>Classificação HIT-6</b>	<b>58</b>	<b>48</b>	<b>58</b>	<b>46</b>

Classificação (HIT-6): 40-49 pequeno, 50-55 moderado, 56-59 substancial, >59 severo.

Não foram observadas complicações associadas à realização dos procedimentos acima citados (bloqueio percutâneo do gânglio de gasser e microcompressão com uso de cateter balão) em nenhum dos pacientes incluídos no estudo, ao longo do acompanhamento.

## 5. DISCUSSÃO:

Embora a cefaleia já esteja descrita como um dos sintomas mais comuns e característicos das lesões expansivas da sela túrcica [22, 101], a fisiopatologia das cefaleias relacionadas aos tumores de hipófise ainda permanece desconhecida. A compressão da dura-máter perisselar e a invasão dos ramos da primeira raiz trigeminal (V1) parecem explicar muitos dos casos de cefaleia nesse contexto, mas não explicam as diversas apresentações clínicas dos pacientes. A hipótese bioquímica-endocrinológica, associada à ação de neurotransmissores diversos no sistema trigemino-hipotalâmico parece justificar a dor em um subgrupo específico de pacientes, os quais apresentam cefaleia autonômica de difícil controle e que respondem ao uso de análogos de somatostatina. A resposta ao uso destes análogos poderia provavelmente envolver alguma via nociceptiva trigeminal, com inibição de peptídeos associados à sensação dolorosa [16], entretanto um mecanismo definitivo e bem definido ainda não foi estabelecido.

A existência de diferentes modelos descritos na tentativa de desvendar a fisiopatologia da cefaleia em tumores hipofisários nos leva a formular uma provável hipótese mista, englobando assim todas as teorias já formuladas até hoje (teoria mecânica e teoria bioquímica-neurotransmissora). Sendo assim, a semiologia da cefaleia seria a responsável pela predominância de um dos referidos modelos. Desta maneira, pacientes que apresentam clínica de apoplexia hipofisária ou mesmo pacientes que apresentam semiologicamente cefaleia clássica de hipertensão intracraniana (dor holocraniana de caráter progressivo que piora ao acordar e melhora com o passar do dia, evoluindo posteriormente com sinais de hipertensão intracraniana: cefaléia contínua associada à náuseas, vômitos e até mesmo rebaixamento de nível de consciência em fases avançadas), poderiam ter a sua fisiopatologia explicada pela teoria mecânica, já anteriormente desenvolvida neste trabalho. Dessa forma, os sintomas acima são perfeitamente justificáveis pela compressão da sela túrcica, compressão de dura-máter perisselar e compressão de seio cavernoso.

No outro espectro, pacientes com cefaleia crônica de padrão similar ao das cefaleias trigemino-autonômicas, de difícil tratamento, por vezes responsivas ao uso de análogos de somatostatina injetáveis, que constituem casos raros na literatura

médica, poderiam apresentar a sua fisiopatologia prontamente dissecada pela teoria endocrino-neurotransmissora, relacionando as alterações endocrinológicas com neuropeptídeos envolvidos na transmissão da dor no sistema trigêmino-hipotalâmico.

Os adenomas pituitários requerem uma intervenção, isto é, remoção cirúrgica ou tratamento com análogos de somatostatina em adenomas secretores de hormônio do crescimento; cirurgia ou uso de agonistas dopaminérgicos para prolactinomas; e cirurgia para os casos em que ocorre compressão do quiasma óptico ou hipersecreção dos demais hormônios hipofisários [98, 102]. A cefaleia pode se resolver com o tratamento primário da lesão, embora isto não seja uma regra e a cefaleia por si só não seja uma indicação para o tratamento cirúrgico dos adenomas pituitários.

Após a remoção cirúrgica da lesão hipofisária, um pequeno número de pacientes evolui com cefaleia persistente e severa, na maioria das vezes de padrão autonômico-trigeminal, e que é resistente aos tratamentos clínico-medicamentosos disponíveis, como antidepressivos tricíclicos, anticonvulsivantes, betabloqueadores, bloqueadores de canais de cálcio, agonistas dopaminérgicos e corticosteroides [18, 24, 103]. Alguns pacientes obtêm melhora com uso subcutâneo de injeções de análogos de somatostatina, mas a nossa experiência mostra que estes pacientes se tornam dependentes da medicação, com perda progressiva do efeito analgésico e necessidade do uso de injeções em doses cada vez maiores e mais frequentes, o que desencoraja o uso desta terapia no tratamento desta síndrome dolorosa.

Em nosso estudo, oito dos 11 pacientes com cefaleia severa e persistente após procedimento cirúrgico tinham a cefaleia como principal sintoma no momento do diagnóstico da lesão expansiva hipofisária. Todos os pacientes foram mantidos em tratamento medicamentoso a despeito dos procedimentos intervencionistas a que foram submetidos, e nosso principal objetivo foi investigar alternativas terapêuticas para o alívio do dor e do sofrimento nestes pacientes.

Este é o primeiro estudo que utiliza bloqueio percutâneo do gânglio de gasser e a microcompressão com cateter balão para o tratamento de cefaleias autonômico-trigeminais em pacientes previamente submetidos a tratamento de adenomas hipofisários. Embora a possibilidade de efeito placebo não possa ser excluída no nosso estudo, nossos resultados mostram que esses procedimentos percutâneos intervencionistas minimamente invasivos podem ser opções promissoras para o

tratamento da dor nesses pacientes, adicionando novas opções ao tratamento medicamentoso conservador. A efetividade do bloqueio percutâneo do gânglio de gasser foi demonstrada em um paciente com cefaleia de padrão migranoso, enquanto que dois pacientes com cefaleia de padrão tipo “em salva” apresentaram benefício transitório do procedimento.

Sendo assim, baseado em relatos prévios da literatura de melhora da cefaleia em salva primária com uso da rizotomia trigeminal [79, 104, 105], nós realizamos este procedimento nos dois pacientes que apresentavam padrão de cefaleia autonômica tipo salvas que evoluíram com efeito positivo transitório ao bloqueio trigeminal. Uma melhora significativa e sustentada foi observada em ambos após a rizotomia, sugerindo que este procedimento pode ser uma alternativa no tratamento de pacientes portadores de cefaleia resistentes tipo “em salva”, após tratamento cirúrgico de tumores de hipófise.

Num esforço para melhor definir o padrão autonômico das cefaleias dos pacientes de nosso estudo, nós realizamos estudos funcionais através de SPECT cerebral durante o período de crise aguda de cefaleia. Em quatro dos 11 pacientes, um padrão característico de hipercaptação foi observado na região insular/periinsular e talâmica/hipotalâmica, sugerindo um possível papel de alterações funcionais desta região no desenvolvimento da cefaleia nestes pacientes.

Estudos prévios de fluxo cerebral em exames de imagem funcional em cefaleias trigeminais, usando o SPECT são poucos em número e os resultados são bastante heterogêneos [106-110]. Em estudos mais recentes, alterações de fluxo da região hipotalâmica foram notadas em pacientes portadores de cefaleia em salvas, quando comparados aos indivíduos-controle normais [111].

Em nosso estudo, quatro pacientes que apresentaram alterações de fluxo sanguíneo verificadas pelo SPECT cerebral tinham cefaleia em salvas. Um deles foi tratado com sucesso apenas usando o bloqueio do gânglio trigeminal e outros dois foram submetidos à manipulação do gânglio de gasser com a realização da rizotomia trigeminal, também apresentando excelente resposta em longo prazo à manipulação desta região. Estes resultados sugerem uma relação entre os achados de alteração em região talâmica/hipotalâmica verificados no SPECT e a resposta à manipulação do gânglio trigeminal.

Infelizmente, não foi possível realizar exames de SPECT cerebral nestes pacientes submetidos aos procedimentos após os resultados satisfatórios de nossa

intervenção, o que limita as conclusões sobre o uso desta forma de exame funcional na abordagem de pacientes que apresentem esse contexto clínico.

## 6. CONCLUSÕES:

Uma pequena porcentagem de pacientes portadores de adenomas hipofisários apresenta persistência de cefaleia de forte intensidade após a realização do tratamento cirúrgico. Estes pacientes apresentam padrão semiológico sugestivo de cefaleias de padrão autonômico. O tratamento clínico destes pacientes é difícil e o uso de análogos de somatostatina injetáveis, embora possa ser eficaz em alguns casos, frequentemente leva à adição ao uso desta medicação.

Nosso estudo demonstrou, pela primeira vez, o potencial benefício do uso de uma abordagem intervencionista como uma alternativa no tratamento da cefaleia autonômica, no contexto de tumores hipofisários: a manipulação do sistema trigeminal através de procedimentos percutâneos no gânglio de gasser. Os pacientes que melhor responderam aos procedimentos intervencionistas nesta pequena série foram os portadores de cefaleia autonômica de padrão em salvas.

Parece haver uma relação direta entre a semiologia deste pacientes (cefaleia em salvas), as alterações de imagem funcional (hipercaptação no SPECT ictal) e a resposta ao procedimento intervencionista.

Novos estudos de seguimento que incluam um número maior de pacientes, possibilitando análise estatística e interpretação mais ampla dos resultados, são necessários para que se conheça o real benefício da abordagem intervencionista, no tratamento da cefaleia autonômica refratária no contexto de doença hipofisária.

## 7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. Drange, M.R., et al., *Pituitary tumor registry: a novel clinical resource*. J Clin Endocrinol Metab, 2000. 85(1): p. 168-74.
2. Nilsson, B., et al., *Pituitary adenomas in Sweden between 1958 and 1991: incidence, survival, and mortality*. J Clin Endocrinol Metab, 2000. 85(4): p. 1420-5.
3. Asa, S.L. and S. Ezzat, *The pathogenesis of pituitary tumours*. Nat Rev Cancer, 2002. 2(11): p. 836-49.
4. Hall, W.A., et al., *Pituitary magnetic resonance imaging in normal human volunteers: occult adenomas in the general population*. Ann Intern Med, 1994. 120(10): p. 817-20.
5. Daly, A.F., et al., *High prevalence of pituitary adenomas: a cross-sectional study in the province of Liege, Belgium*. J Clin Endocrinol Metab, 2006. 91(12): p. 4769-75.
6. Davis, J.R., W.E. Farrell, and R.N. Clayton, *Pituitary tumours*. Reproduction, 2001. 121(3): p. 363-71.
7. Ezzat, S., et al., *The prevalence of pituitary adenomas: a systematic review*. Cancer, 2004. 101(3): p. 613-9.
8. Caron, P., *[Clinically non functioning pituitary adenomas and gonadotroph-cell adenomas]*. Presse Med, 2009. 38(1): p. 103-6.
9. Fernandez, A., N. Karavitaki, and J.A. Wass, *Prevalence of pituitary adenomas: a community-based, cross-sectional study in Banbury (Oxfordshire, UK)*. Clin Endocrinol (Oxf), 2010. 72(3): p. 377-82.
10. Molitch, M.E., *Nonfunctioning pituitary tumors and pituitary incidentalomas*. Endocrinol Metab Clin North Am, 2008. 37(1): p. 151-71, xi.
11. Nielsen, E.H., et al., *Nonfunctioning pituitary adenoma: incidence, causes of death and quality of life in relation to pituitary function*. Pituitary, 2007 . 10(1): p. 67-73.
12. Abe, T., et al., *Headache associated with pituitary adenomas*. Headache, 1998. 38(10): p. 782-6.

13. Levy, M.J., et al., *The association between calcitonin gene-related peptide (CGRP), substance P and headache in pituitary tumours*. Pituitary, 2004. 7(2): p. 67-71.
14. Friedman, A.H., et al., *Pituitary adenoma presenting as facial pain: report of two cases and review of the literature*. Neurosurgery, 1982. 10(6 Pt 1): p. 742-5.
15. Gazioglu, N., N. Tanriover, and S. Tuzgen, *Pituitary tumour presenting with trigeminal neuralgia as an isolated symptom*. Br J Neurosurg, 2000. 14(6): p. 579.
16. Levy, M.J., et al., *Acromegaly: a unique human headache model*. Headache, 2003. 43(7): p. 794-7.
17. Levy, M.J., et al., *The clinical characteristics of headache in patients with pituitary tumours*. Brain, 2005. 128(Pt 8): p. 1921-30.
18. Porta-Etessam, J., et al., *Clusterlike headache as first manifestation of a prolactinoma*. Headache, 2001. 41(7): p. 723-5.
19. Sarov, M., et al., *Chronic paroxysmal hemicrania in a patient with a macroprolactinoma*. Cephalalgia, 2006. 26(6): p. 738-41.
20. Tfelt-Hansen, P., O.B. Paulson, and A.A. Krabbe, *Invasive adenoma of the pituitary gland and chronic migrainous neuralgia. A rare coincidence or a causal relationship?* Cephalalgia, 1982. 2(1): p. 25-8.
21. Forsyth, P.A. and J.B. Posner, *Headaches in patients with brain tumors: a study of 111 patients*. Neurology, 1993. 43(9): p. 1678-83.
22. Suwanwela, N., K. Phanthumchinda, and S. Kaoropthum, *Headache in brain tumor: a cross-sectional study*. Headache, 1994. 34(7): p. 435-8.
23. Pereira Neto, A., *Aspectos Epidemiológicos da Apoplexia Hipofisária no Distrito Federal entre 1980 e 1999 e revisão dos casos publicados nos últimos 100 anos*, in *Neurocirurgia*. 1999, Universidade de Brasília( DF): Brasília. p. 263p.
24. Levy, M.J., et al., *Pituitary volume and headache: size is not everything*. Arch Neurol, 2004. 61(5): p. 721-5.
25. Hokawa,K.;Ohba,Y.;Nakagami,Y.;Tsushima,T.;Shizume,K. *Treatment of acromegaly with long acting somatostatin analogue*. Endocrinol Jpn, 1988. 5(5): p. 741-751.

26. Pascual, J., et al., *Analgesic effect of octreotide in headache associated with acromegaly is not mediated by opioid mechanisms. Case report.* Pain, 1991. 47(3): p. 341-4.
27. Peres, M.F.P., *Cefaléia Crônica Diária: a importância da prolactina, cortisol, GH e melatonina*, in *Neurologia*. 2000, Universidade Federal de São Paulo: São Paulo. p. 77p.
28. Sicuteri, F., et al., *Pain relief by somatostatin in attacks of cluster headache.* Pain, 1984. 18(4): p. 359-65.
29. Levy, M.J., M.S. Matharu, and P.J. Goadsby, *Prolactinomas, dopamine agonists and headache: two case reports.* Eur J Neurol, 2003. 10(2): p. 169-73.
30. Williams, G., et al., *Analgesic effect of somatostatin analogue (octreotide) in headache associated with pituitary tumours.* Br Med J (Clin Res Ed), 1987. 295(6592): p. 247-8.
31. Neto, O.A. e col, *Dor: Princípios e Prática. 1ª Ed. Porto Alegre(RS): ArtMed, 2009.*
32. May, A., *A review of diagnostic and functional imaging in headache.* J Headache Pain, 2006. 7(4): p. 174-84.
33. Leão, A.A.P., *Spreading depression of activity in the cerebral cortex* J Neurophysiol 1944. 7: p. 391-396.
34. Welch, K., *Contemporary concepts of migraine pathogenesis.* Neurology, 2003. 61(Suppl 4): p. S2-S8.
35. Tommaso, M., *Central Nervous System excitability in migraine: Who is right?* Pain, 2005. 118: p. n.1-2.
36. Goadsby, P.J. and L. Edvinsson, *Human in vivo evidence for trigeminovascular activation in cluster headache. Neuropeptide changes and effects of acute attacks therapies.* Brain, 1994. 117 ( Pt 3): p. 427-34.
37. *Classification and diagnostic criteria for headache disorders, cranial neuralgias and facial pain. Headache Classification Committee of the International Headache Society.* Cephalalgia, 1988. 8 Suppl 7: p. 1-96.
38. Jacobson, G.F., *The Headache Disability Inventory ( HDI).* Neurology, 1994. 44: p. 837-842.
39. Dahlof, C.G.H., *Measuring disability and quality of life in migraine.* Drugs Today (Barc), 2003. 39 Suppl D: p. 17-23.

40. CEFALÉIA(sbc), S.B.D., *Comitê AD Hoc da Sociedade Brasileira de Cefaléia. Recomendações para o tratamento profilático da migrânea : consenso da Sociedade Brasileira de Cefaléia.* Arq. Neuropsiquiatr., 2002. 60(1): p. 159-169
41. Jenkins, B. and S.J. Tepper, *Neurostimulation for primary headache disorders, part 1: pathophysiology and anatomy, history of neuromodulation in headache treatment, and review of peripheral neuromodulation in primary headaches.* Headache, 2011. 51(8): p. 1254-66.
42. Jenkins, B. and S.J. Tepper, *Neurostimulation for primary headache disorders: part 2, review of central neurostimulators for primary headache, overall therapeutic efficacy, safety, cost, patient selection, and future research in headache neuromodulation.* Headache, 2011. 51(9): p. 1408-18.
43. Bartsch, T. and P.J. Goadsby, *Increased responses in trigeminocervical nociceptive neurons to cervical input after stimulation of the dura mater.* Brain, 2003. 126(Pt 8): p. 1801-13.
44. Goadsby, P.J., Y.E. Knight, and K.L. Hoskin, *Stimulation of the greater occipital nerve increases metabolic activity in the trigeminal nucleus caudalis and cervical dorsal horn of the cat.* Pain, 1997. 73(1): p. 23-8.
45. Goadsby, P.J. and A.S. Zagami, *Stimulation of the superior sagittal sinus increases metabolic activity and blood flow in certain regions of the brainstem and upper cervical spinal cord of the cat.* Brain, 1991. 114 ( Pt 2): p. 1001-11.
46. Hoskin, K.L., A.S. Zagami, and P.J. Goadsby, *Stimulation of the middle meningeal artery leads to Fos expression in the trigeminocervical nucleus: a comparative study of monkey and cat.* J Anat, 1999. 194 ( Pt 4): p. 579-88.
47. Ahmed, H.E., et al., *Use of percutaneous electrical nerve stimulation (PENS) in the short-term management of headache.* Headache, 2000. 40(4): p. 311-5.
48. Matharu, M.S., et al., *Central neuromodulation in chronic migraine patients with suboccipital stimulators: a PET study.* Brain, 2004. 127(Pt 1): p. 220-30.
49. Popeney, C.A. and K.M. Alo, *Peripheral neurostimulation for the treatment of chronic, disabling transformed migraine.* Headache, 2003. 43(4): p. 369-75.
50. Schwedt, T.J., et al., *Occipital nerve stimulation for chronic headache--long-term safety and efficacy.* Cephalalgia, 2007. 27(2): p. 153-7.

51. Saper, J.R., et al., *Occipital nerve stimulation for the treatment of intractable chronic migraine headache: ONSTIM feasibility study*. *Cephalalgia*,2011. 31(3): p. 271-85.
52. Burns, B., L. Watkins, and P.J. Goadsby, *Treatment of hemicrania continua by occipital nerve stimulation with a bion device: long-term follow-up of a crossover study*. *Lancet Neurol*, 2008. 7(11): p. 1001-12.
53. Burns, B., L. Watkins, and P.J. Goadsby, *Treatment of medically intractable cluster headache by occipital nerve stimulation: long-term follow-up of eight patients*. *Lancet*, 2007. 369(9567): p. 1099-106.
54. de Quintana-Schmidt, C., et al., *[Stimulation of the occipital nerve in the treatment of drug-resistant cluster headache]*. *Rev Neurol*,2010. 51(1): p. 19-26.
55. Reed, K.L., et al., *Combined occipital and supraorbital neurostimulation for the treatment of chronic migraine headaches: initial experience*. *Cephalalgia*,2010. 30(3): p. 260-71.
56. Devoghel, J.C., *Cluster headache and sphenopalatine block*. *Acta Anaesthesiol Belg*, 1981. 32(1): p. 101-7.
57. Narouze, S., et al., *Sphenopalatine ganglion radiofrequency ablation for the management of chronic cluster headache*. *Headache*, 2009. 49(4): p. 571-7.
58. Sanders, M. and W.W. Zuurmond, *Efficacy of sphenopalatine ganglion blockade in 66 patients suffering from cluster headache: a 12- to 70-month follow-up evaluation*. *J Neurosurg*, 1997. 87(6): p. 876-80.
59. Ibarra, E., *Neuromodulation del ganglio esfenopalatino para aliviar los sintomas de lacefalea en racimos*. *Reporte un Caso Boletin Dolor*, 2007. 46: p. 12-18.
60. Ansarina, M., et al., *Electrical stimulation of sphenopalatine ganglion for acute treatment of cluster headaches*. *Headache*,2010. 50(7): p. 1164-74.
61. Tepper, S.J., et al., *Acute treatment of intractable migraine with sphenopalatine ganglion electrical stimulation*. *Headache*, 2009. 49(7): p. 983-9.
62. Hord, E.D., et al., *The effect of vagus nerve stimulation on migraines*. *J Pain*, 2003. 4(9): p. 530-4.
63. Mauskop, A., *Vagus nerve stimulation relieves chronic refractory migraine and cluster headaches*. *Cephalalgia*, 2005. 25(2): p. 82-6.

64. Cecchini, A.P., et al., *Vagus nerve stimulation in drug-resistant daily chronic migraine with depression: preliminary data*. *Neurol Sci*, 2009. 30 Suppl 1: p. S101-4.
65. Franzini, A., et al., *Stimulation of the posterior hypothalamus for treatment of chronic intractable cluster headaches: first reported series*. *Neurosurgery*, 2003. 52(5): p. 1095-9; discussion 1099-101.
66. Leone, M., et al., *Deep brain stimulation in trigeminal autonomic cephalalgias*. *Neurotherapeutics*, 2010. 7(2): p. 220-8.
67. Schoenen, J., et al., *Hypothalamic stimulation in chronic cluster headache: a pilot study of efficacy and mode of action*. *Brain*, 2005. 128(Pt 4): p. 940-7.
68. Starr, P.A., et al., *Chronic stimulation of the posterior hypothalamic region for cluster headache: technique and 1-year results in four patients*. *J Neurosurg*, 2007. 106(6): p. 999-1005.
69. Fontaine, D., et al., *Anatomical location of effective deep brain stimulation electrodes in chronic cluster headache*. *Brain*, 2010. 133(Pt 4): p. 1214-23.
70. Walcott, B.P., N.I. Bamber, and D.E. Anderson, *Successful treatment of chronic paroxysmal hemicrania with posterior hypothalamic stimulation: technical case report*. *Neurosurgery*, 2009. 65(5): p. E997; discussion E997.
71. Leone, M., et al., *Deep brain stimulation to relieve drug-resistant SUNCT*. *Ann Neurol*, 2005. 57(6): p. 924-7.
72. Lyons, M.K., D.W. Dodick, and V.G. Evidente, *Responsiveness of short-lasting unilateral neuralgiform headache with conjunctival injection and tearing to hypothalamic deep brain stimulation*. *J Neurosurg*, 2009. 110(2): p. 279-81.
73. Hartel, F., *Die Leitungsanästhesie und Injektionsbehandlung des Ganglion Gasseri und der Trigeminalisstäbe* *Arch Klin Chir*, 1912. 100: p. 193-292.
74. Tew JMJr, T.J., *Percutaneous rhizotomy in the treatment of intractable facial pain (trigeminal, glossopharyngeal, and vagal nerves)*, in *Operative Neurosurgical Techniques*, S.W. Schmidek HH, Editor. 1995: Philadelphia. p. 1469-1484.
75. Ekbom, K., et al., *Retro-Gasserian glycerol injection in the treatment of chronic cluster headache*. *Cephalalgia*, 1987. 7(1): p. 21-7.
76. North, R.B., et al., *Percutaneous retrogasserian glycerol rhizotomy. Predictors of success and failure in treatment of trigeminal neuralgia*. *J Neurosurg*, 1990. 72(6): p. 851-6.

77. Waltz, T.A., et al., *Trigeminal cistern glycerol injections for facial pain*. Headache, 1985. 25(7): p. 354-7.
78. Watson, C.P., et al., *The surgical treatment of chronic cluster headache*. Headache, 1983. 23(6): p. 289-95.
79. Pieper, D.R., J. Dickerson, and S.J. Hassenbusch, *Percutaneous retrogasserian glycerol rhizolysis for treatment of chronic intractable cluster headaches: long-term results*. Neurosurgery, 2000. 46(2): p. 363-8; discussion 368-70.
80. Maxwell, R.E., *Surgical control of chronic migrainous neuralgia by trigeminal ganglio-rhizolysis*. J Neurosurg, 1982. 57(4): p. 459-66.
81. Morgenlander, J.C. and R.H. Wilkins, *Surgical treatment of cluster headache*. J Neurosurg, 1990. 72(6): p. 866-71.
82. Taha, J.M. and J.M. Tew, Jr., *Long-term results of radiofrequency rhizotomy in the treatment of cluster headache*. Headache, 1995. 35(4): p. 193-6.
83. Pradalier, A., et al., *[Treatment of cluster headache]*. Rev Med Interne, 2001. 22(2): p. 151-62.
84. Constantoyannis, C., G. Kagadis, and E. Chroni, *Percutaneous balloon compression for trigeminal neuralgias and autonomic cephalalgia*. Headache, 2008. 48(1): p. 130-4.
85. Oomen, K.P., et al., *Effects of radiofrequency thermocoagulation of the sphenopalatine ganglion on headache and facial pain: correlation with diagnosis*. J Orofac Pain, 2010. 26(1): p. 59-64.
86. Stankewitz, A., et al., *A new trigemino-nociceptive stimulation model for event-related fMRI*. Cephalalgia, 2010. 30(4): p. 475-85.
87. Spencer, S.E., et al., *CNS projections to the pterygopalatine parasympathetic preganglionic neurons in the rat: a retrograde transneuronal viral cell body labeling study*. Brain Res, 1990. 534(1-2): p. 149-69.
88. Afridi, S.K., et al., *A PET study exploring the laterality of brainstem activation in migraine using glyceryl trinitrate*. Brain, 2005. 128(Pt 4): p. 932-9.
89. May, A., et al., *Hypothalamic activation in cluster headache attacks*. Lancet, 1998. 352(9124): p. 275-8.
90. Sprenger, T., et al., *Specific hypothalamic activation during a spontaneous cluster headache attack*. Neurology, 2004. 62(3): p. 516-7.

91. Greenberg, M.S., *handbook of Neurosurgery*. 4th Ed. 2001, New York ( NY): Thieme.
92. Colao, A. and S. Savastano, *Medical treatment of prolactinomas*. *Nat Rev Endocrinol*,2011. 7(5): p. 267-78.
93. Vasilev, V., et al., *Resistant prolactinomas*. *J Endocrinol Invest*,2011. 34(4): p. 312-6.
94. Ribeiro-Oliveira Jr, A. and A. Barkan, *The changing face of acromegaly- advances in diagnosis and treatment*. *Nat Rev Endocrinol*,2012(Epub ahead of print).
95. Tritos, N.A. and B.M. Biller, *Advances in medical therapies for Cushing's syndrome*. *Discov Med*,2012. 13(69): p. 171-9.
96. Beck-Peccoz, P., et al., *Pituitary tumours: TSH-secreting adenomas*. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 2009. 23(5): p. 597-606.
97. Greenman, Y. and N. Stern, *Non-functioning pituitary adenomas*. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 2009. 23(5): p. 625-38.
98. Buchfelder, M. and S. Schlaffer, *Surgical treatment of pituitary tumours*. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 2009. 23(5): p. 677-92.
99. Fleseriu, M., et al., *Significant headache improvement after transsphenoidal surgery in patients with small sellar lesions*. *J Neurosurg*, 2009. 110(2): p. 354-8.
100. Gandek, B., et al., *Translating the Short-Form Headache Impact Test (HIT-6) in 27 countries: methodological and conceptual issues*. *Qual Life Res*, 2003. 12(8): p. 975-9.
101. Ferrante, E., et al., *Non-functioning pituitary adenoma database: a useful resource to improve the clinical management of pituitary tumors*. *Eur J Endocrinol*, 2006. 155(6): p. 823-9.
102. Schlechte, J.A., *Clinical practice. Prolactinoma*. *N Engl J Med*, 2003. 349(21): p. 2035-41.
103. Evans, R.W., *Migrainelike headache in a patient with a hemorrhagic pituitary macroadenoma*. *Headache*, 1997. 37(7): p. 455-6.
104. Mathew, N.T., *Cluster headache*. *Neurology*, 1992. 42(3 Suppl 2): p. 22-31.
105. Mathew, N.T. and W. Hurt, *Percutaneous radiofrequency trigeminal gangliorhizolysis in intractable cluster headache*. *Headache*, 1988. 28(5): p. 328-31.

106. Henry, P.Y., et al., *Cerebral blood flow in migraine and cluster headache. Compartmental analysis and reactivity to anaesthetic depression*. Res Clin Stud Headache, 1978. 6: p. 81-8.
107. Krabbe, A.A., L. Henriksen, and J. Olesen, *Tomographic determination of cerebral blood flow during attacks of cluster headache*. Cephalalgia, 1984. 4(1): p. 17-23.
108. Nelson, R.F., et al., *Cerebral blood flow studies in patients with cluster headache*. Headache, 1980. 20(4): p. 184-9.
109. Norris, J.W., V.C. Hachinski, and P.W. Cooper, *Cerebral blood flow changes in cluster headache*. Acta Neurol Scand, 1976. 54(4): p. 371-4.
110. Sakai, F., et al., *Noninvasive <sup>133</sup>XE inhalation measurements of regional cerebral blood flow in migraine and related headaches*. Acta Neurol Scand Suppl, 1977. 64: p. 196-7.
111. Di Piero, V., et al., *Tonic pain: a SPET study in normal subjects and cluster headache patients*. Pain, 1997. 70(2-3): p. 185-91.

## 8. ANEXOS:

### Anexo 1 – Protocolo de Análise Semiológica

#### 1. Identificação:

Nome: \_\_\_\_\_ Idade: \_\_\_\_\_ Sexo: \_\_\_\_

#### 2. Semiologia da dor de cabeça

##### 2.1. Características da dor de cabeça:

- Pulsante  Em peso  Em choque  Queimação  
 Outro(a) \_\_\_\_\_

##### 2.2. Localização:

- unilateral  bilateral  
 frontal-parietal  temporal  occipital

##### 2.3. Intensidade:

VAS: \_\_\_\_\_ HIT-6: \_\_\_\_\_

##### 2.4. Frequência: \_\_\_\_\_

##### 2.5. Fenômeno Autonômico:

- hiperemia conjuntival  bloqueio nasal  lacrimejamento

##### 2.6. Outro Sintomas:

- aura visual  aura sensitiva  náusea  fotofobia  fonofobia

##### 2.7. Tempo de sintoma: \_\_\_\_\_

#### 3. Característica da Lesão:

Histologia: \_\_\_\_\_  microadenoma  macroadenoma

#### 4. Tratamento:

##### 4.1. Clínico:

Medicações:  beta-bloqueador  tricíclico  anticonvulsivante  
 bloqueador de canais de cálcio  corticosteróides  lítio  
 outros \_\_\_\_\_

Medicações na crise de dor: \_\_\_\_\_

4.2. Procedimentos cirúrgicos:  bloqueio do gânglio de Gasser  
 rizotomia por balão

#### 5. Resposta

	1 mês	3 mês	6 mês
HIT-6			
VAS			

## Anexo 2 – Teste de Impacto da Cefaleia (HIT-6)

### 1. INTENSIDADE DA DOR

Quando você tem dores de cabeça, com que frequência a dor é severa?

Nunca	Raramente	Algumas Vezes	Frequentemente	Sempre
-------	-----------	---------------	----------------	--------

### 2. FUNCIONAMENTO SOCIAL

Com que frequência as dores de cabeça limitam a sua habilidade de realizar atividades cotidianas, incluindo trabalhos domésticos, atividades laborais, escolares ou sociais?

Nunca	Raramente	Algumas Vezes	Frequentemente	Sempre
-------	-----------	---------------	----------------	--------

### 3. BEM ESTAR

Quando você tem uma dor de cabeça, com que frequência você pensa que gostaria de se deitar?

Nunca	Raramente	Algumas Vezes	Frequentemente	Sempre
-------	-----------	---------------	----------------	--------

### 4. VITALIDADE

Nas últimas 4 semanas, com que frequência você se sentiu muito cansado para trabalhar e para suas atividades cotidianas por causa de suas dores de cabeça?

Nunca	Raramente	Algumas Vezes	Frequentemente	Sempre
-------	-----------	---------------	----------------	--------

### 5. IMPACTO EMOCIONAL

Nas últimas 4 semanas, com que frequência você se sentiu no limite ou irritado por causa da sua dor de cabeça?

Nunca	Raramente	Algumas Vezes	Frequentemente	Sempre
-------	-----------	---------------	----------------	--------

### 6. FUNÇÃO COGNITIVA

Nas últimas 4 semanas, com que frequência as dores de cabeça limitaram sua habilidade de se concentrar no seu trabalho ou em suas atividades cotidianas?

Nunca	Raramente	Algumas Vezes	Frequentemente	Sempre
-------	-----------	---------------	----------------	--------

(6 pontos) + (8 pontos) + (10 pontos) + (11 pontos) + (13 pontos)

#### CLASSIFICAÇÃO

Pequeno (49 pontos ou menos);  
Moderado (50 – 55 pontos);

Substancial (56 – 59 pontos);  
Severo (60 ou mais pontos);

## Anexo 3- Artigo publicado na Neurosurgery

### RESEARCH—HUMAN—CLINICAL STUDIES

## Treatment of Severe Trigeminal Headache in Patients With Pituitary Adenomas

Tiago da Silva Freitas, MD\*  
 Ivan Coelho Ferreira, MD\*  
 Aldo Pereira Neto, MD, PhD\*  
 Oswaldo R.M. Neto, MD\*  
 Gustavo do Vale Gomes, MD§  
 Luis Augusto Casulari  
 Roxo da Mota, MD, PhD‡  
 Luciana Anselmi Naves, MD,  
 PhD‡  
 Monalisa F. Azevedo, MD,  
 PhD‡

Departments of \*Neurosurgery and †Endocrinology, University Hospital of Brasilia, Brasilia, Brazil; ‡Radiology Department, Hospital Santa Lúcia, Brasilia, Brazil

#### Correspondence:

Tiago da Silva Freitas, MD,  
 Departamento de Neurocirurgia,  
 Faculdade de Medicina,  
 Universidade de Brasilia,  
 SGAN Quadra 605,  
 Asa Norte,  
 Prédio Novo de Ambulatórios,  
 70840-901 Brasilia DF, Brazil.  
 E-mail: tmosca@gmail.com

Received, November 22, 2009.  
 Accepted, October 2, 2010.

Copyright © 2011 by the  
 Congress of Neurological Surgeons

**BACKGROUND:** The incidence of headache in patients with pituitary adenomas is high, and the underlying pathological mechanisms are not completely understood.

**OBJECTIVE:** We tested the efficacy of percutaneous ganglion block and trigeminal rhizotomy in the treatment of severe trigeminal/autonomic headache associated with pituitary tumors.

**METHODS:** Eleven patients treated surgically for pituitary adenomas in whom intractable trigeminal headaches developed were enrolled in the study and underwent ictal cerebral single-photon emission computed tomography before starting treatment. Initially, all patients underwent a 6-month medical treatment trial. Patients who did not experience improvement in headache severity, addressed by the Headache Impact Test-6 scale, underwent trigeminal percutaneous ganglion blockade. Two patients subsequently underwent trigeminal balloon rhizotomy.

**RESULTS:** Among the 11 patients, 6 did not have improved Headache Impact Test-6 scale scores after 6 months of treatment with medications and underwent trigeminal ganglion blockade. Significant improvement in headache severity was noted in 3 of them. Long-term response was obtained in 1 patient, and the other 2, in whom the response was transient, were then successfully treated with trigeminal rhizotomy. Cerebral single-photon emission computed tomography showed increased uptake in the thalamus/hypothalamus region in patients who responded well to manipulation of the trigeminal-hypothalamic system.

**CONCLUSION:** Percutaneous ganglion blockade and trigeminal rhizotomy may be promising alternative options for the treatment of severe headache in selected patients with pituitary adenomas.

**KEY WORDS:** Autonomic headache, Ganglion block, Pituitary tumor, Trigeminal rhizotomy

Neurosurgery 68:1300–1308, 2011

DOI: 10.1227/NEU.0b013e31820c6c9e

www.neurosurgery-online.com

Headache is a common presenting feature of pituitary tumors, and the incidence of this symptom in pituitary adenomas ranges from 33% to 72%.<sup>1–3</sup> A variety of headache phenotypes is reported to be associated with pituitary tumors, including migraine<sup>4</sup> and also the trigeminal autonomic cephalalgias, which comprise cluster headache (severe unilateral pain accompanied by restlessness or agitation and cranial autonomic symptoms); short-lasting, unilateral, neuralgiform headache attacks

with conjunctival injection and tearing; and paroxysmal hemicranias.<sup>4–10</sup> Migraine, the most common form of headache associated with pituitary adenomas, is a common disabling trigeminal headache disorder, defined as moderate or severe recurring headache, usually unilateral, accompanied by phono/photophobia, nausea, or vomiting.<sup>11</sup>

The underlying mechanism for the headache in the context of pituitary tumors has long been thought to be mechanical, eg, stretching of the dura mater in the presence of suprasellar extension of the tumor, and/or invasion of the cavernous sinus with trigeminal nerve irritation.<sup>1,12</sup> However, some patients with huge pituitary tumors with suprasellar extension and

**ABBREVIATIONS:** HIT-6, Headache Impact Test-6; SPECT, single-photon emission computed tomography

cavernous sinus invasion do not report pain, whereas others present with severe headache associated with relatively small lesions.<sup>13,14</sup> The fact that headache can be either dramatically improved or worsened by endocrine treatments with somatostatin analogs or dopamine agonists, even in the absence of any measurable change in pituitary size,<sup>5,15</sup> suggests that pituitary tumor-associated headache may also have a biochemical-neuroendocrine origin. Although some candidate peptides have been demonstrated in pituitary adenomas,<sup>16,17</sup> no association with headache was found, and the etiology of cephalalgias associated with pituitary lesions remains to be determined.

The treatment of pituitary tumor-associated headache remains entirely empirical because of the lack of trials in this area, which is not unexpected given the rarity of the disease and heterogeneity of the presentation.<sup>18</sup> Generally, the first approach for these patients is the treatment of the tumor, if the lesion warrants treatment on its own merit. Although the indication for treating the pituitary tumor is not headache per se, a number of patients experience improvement in this symptom after surgical or medical treatment of the pituitary lesion.<sup>19,20</sup>

Nevertheless, a subgroup of patients with trigeminal/autonomic headache present with refractory pain after surgery and/or medical treatment, even with the use of various prophylactic and abortive analgesic medications. In a previous study<sup>4</sup> and also in our experience at the Endocrinology Unit of the University Hospital of Brasilia (unpublished data), the analgesic effect of somatostatin analogs was observed in some patients with growth hormone-secreting adenomas. However, it was noted that some of them experienced rebound phenomenon and dependency, discouraging the routine use of these agents in the treatment of acromegaly-associated headache.

We describe an alternative approach to patients presenting with pituitary tumors that evolve with severe and intractable trigeminal headache after pituitary surgery.

## PATIENTS AND METHODS

### Patients and Classification of the Headache

Among the 345 consecutive patients who underwent pituitary surgery at the University Hospital of Brasilia from 1998 to 2007, 20 presented with persistent headache and were referred to the Clinic of Functional Neurosurgery for evaluation. These patients underwent a semiological analysis of their headache (Table 1), and classification of their symptoms was based on the International Headache Society Classification.<sup>11</sup> Patients with a diagnosis of persistent headache with a trigeminal/autonomic pattern ( $n = 11$ ) were selected to undergo further analysis. All but 1 patient were hormonally controlled, and the study was conducted from 2007 to 2008.

The severity of headache in these patients was addressed using the Headache Impact Test-6 (HIT-6)<sup>21</sup> (Table 1). This scale consists of 6 items that evaluate social functioning, pain intensity, and emotional impact of headache as well as well-being, cognitive function, and vitality of the individuals. According to the score in each subclass, the headache is graded as small ( $\leq 49$  points), moderate (50-55 points), substantial (56-59 points), or severe ( $\geq 60$  points). The HIT-6 score was translated

to more than 27 languages, including Brazilian Portuguese, and this instrument of evaluation has been shown to correlate across different diagnostic groups of headache with both headache severity and quality of life.<sup>22-24</sup>

The study protocol was approved by the Research Ethics Committee of the University of Brasilia, Brazil, and written informed consent was obtained. HIT-6 scale classification of the patients was performed 2 months before starting the protocol treatment twice monthly and 3 and 6 months after clinical and surgical treatment at a frequency of twice monthly. For the analysis, we considered the medium-range results on the HIT-6 scale during the pretreatment period and the medium-range results on the HIT-6 scale during the follow-up.

### Cerebral Single-Photon Emission Computed Tomography (SPECT)

The 11 patients involved in the study were submitted to functional analysis with cerebral SPECT in the pretreatment period using the GE Millennium MG—Multi-geometry digital CSE dual-detector gamma camera (General Electric, Milwaukee, Wisconsin). The radionuclide used was technetium 99m-ethylene cysteinate dimer at a dose of 30 mCi intravenously, and we used a high-resolution collimator with a 15% window at 140 KeV. Acquisition started 60 minutes after radionuclide administration, with a resolution of  $64 \times 64$  pixels and 1.5 zoom.

In the supine position, the patient's head was fixed with a strap so that the brain was fully visible in the inferior portion of the field. We used a circular orbit, 360-degree projections, and 64 frames of 30-second acquisition. The reconstruction type used at the image processing was the iterative method and the attenuation correction was the Chang Order method.

In the SPECT images, which are tomographic images reconstructed in 3 planes (coronal, sagittal, and transaxial) representing the encephalic parenchyma blood flow, the radionuclide was administered intravenously, passed through the blood-brain barrier, and concentrated in the brain according to the perfusion of each site. In the color scale used (GE cool), darker tones meant decreased perfusion and whiter tones meant increased perfusion. In all patients, the examination was performed during an episode of intense headache (ictal SPECT).

### Study Protocol

The study protocol included the following. Medical treatment with different medications routinely was used to treat trigeminal/autonomic headaches for a period of 6 months. The impact of the treatment on the relief of headache was determined by the HIT-6 scale score. Improvement of at least 1 level in this scale was considered relevant, and patients who experienced benefit with this approach ( $n = 5$ ) were kept only on medical treatment and were not considered eligible for surgical treatment. The 6 patients who did not experience headache control with medical treatment underwent additional interventional procedures.

### Interventional Procedures

The intervention treatment consisted of 2 stages. In the first stage, we performed percutaneous trigeminal ganglion blockade, with the aim of modulating the trigeminal-hypothalamus system possibly involved in the genesis and symptoms of headache in these patients. A series of 3 consecutive blocks using a 2-mL solution containing 120  $\mu$ g clonidine and 1 mL of 1% bupivacaine was administered using the

**TABLE 1. Protocol Used for the Semiological Analysis of the Headache in the Patients (A) and the Headache Impact Test-6 Scale Parameters (B)<sup>a</sup>**

**A. Semiological Analysis**

1. Identification:  
Name: Age: Sex:

2. Headache semiology:

2.1 Headache character: pulsatile ( ) heavy weight ( ) shocklike ( ) burning ( )  
other \_\_\_\_\_

2.2. Localization: unilateral ( ) bilateral ( )  
2.2.2. Frontoparietal ( ) temporal ( ) occipital ( )

2.3. Intensity: VAS: \_\_\_\_\_ HIT-6: \_\_\_\_\_

2.4. Frequency: \_\_\_\_\_

2.5. Autonomic phenomenon: conjunctival ( ) nasal block ( ) tear drop ( )

2.6. Other symptoms: visual aura ( ) sensitive aura ( ) nausea ( ) photophobia ( )  
phonophobia ( )

2.7. Time of the symptom: \_\_\_\_\_

3. Lesion characteristics: Histology: \_\_\_\_\_ microadenoma ( )  
macroadenoma ( )

4. Treatment:

4.1. Medications: beta-blocker ( ) tricyclic antidepressants ( ) anticonvulsants ( )  
calcium channel blocker ( ) corticosteroid ( ) lithium ( )  
Other \_\_\_\_\_

4.2. Medications in pain crisis: \_\_\_\_\_

4.3. Surgical procedures: Gasser ganglion block ( ) Balloon compression ( )

5. Response

	1 month	3 months	6 months
HIT-6			
VAS			

6. Radiological examinations: Ictal SPECT:

**B. Headache Impact Test-6**

1. Pain intensity: When you have headaches, how often is the pain severe?  
Never ( ) Rarely ( ) Sometimes ( ) Very often ( ) Always ( )

2. Social functioning: How often do headaches limit your ability to do usual daily  
activities including household work, work, school, or social activities?  
Never ( ) Rarely ( ) Sometimes ( ) Very often ( ) Always ( )

3. Well-being: When you have a headache, how often do you wish you could lie down?  
Never ( ) Rarely ( ) Sometimes ( ) Very often ( ) Always ( )

4. Vitality: In the past 4 weeks, how often have you felt too tired to do work or daily  
activities because of your headaches?  
Never ( ) Rarely ( ) Sometimes ( ) Very often ( ) Always ( )

5. Emotional impact: In the past 4 weeks, how often have you felt fed up or irritated  
because of your headaches? Never ( ) Rarely ( ) Sometimes ( ) Very often ( ) Always ( )

6. Cognitive function: In the past 4 weeks, how often did headaches limit your ability to  
concentrate on work or daily activities? Never ( ) Rarely ( ) Sometimes ( ) Very often ( )  
Always ( )

(6 points) + (8 points) + (10 points) + (11 points) + (13 points)  
Classification:

a) Small ( $\leq 49$  points)  
b) Moderate (50-55 points)  
c) Substantial (56-59 points)  
d) Severe ( $\geq 60$  points)

<sup>a</sup>VAS, Visual Analog Scale; HIT-6, Headache Impact Test-6; SPECT, single-photon emission computed tomography.

**TABLE 2. Characteristics of the 11 Patients Enrolled in the Study<sup>a</sup>**

Patient	Sex, y/Age	Pattern of Autonomic Headache	Headache Main Symptom at Diagnosis of Pituitary Tumor	Tumor Size Before Pituitary Surgery	Histology	Treatment
1	M/28	Migraine-like	Yes	Macroadenoma	Nonfunctioning	Surgery
2	F/38	Cluster	Yes	Microadenoma	GH	Surgery/somatostatin analog <sup>d</sup>
3	F/41	Cluster	No	Macroadenoma	GH	Surgery/somatostatin analog <sup>e</sup>
4	F/29	Migraine-like	Yes	Microadenoma	Prolactin	Dopamine agonist <sup>f</sup>
5	F/26	Migraine-like	Yes	Macroadenoma	Prolactin	Dopamine agonist/surgery <sup>g</sup>
6	F/28	No class	No	Macroadenoma	GH	Surgery/radiotherapy/ somatostatin analog <sup>h</sup>
7	M/39	Trigeminal neuralgia	Yes	Macroadenoma	Prolactin	Dopamine agonist/surgery/
8	F/52	Migraine-like	Yes	Macroadenoma	Prolactin	Dopamine agonist/surgery/
9	F/45	Cluster	No	Macroadenoma	Nonfunctioning	Surgery
10	M/45	Cluster	No	Microadenoma	GH	Surgery/somatostatin analog <sup>k</sup>
11	F/34	No class	Yes	Macroadenoma	Prolactin	Dopamine agonist/surgery/

Patient	Cerebral Ictal SPECT Showing an Increased Uptake in Thalamic-Hypothalamic Region	HIT-6 Scale Score		Percutaneous Ganglion Block	HIT-6 Scale Score <sup>b</sup>		Trigeminal Rhizotomy	HIT-6 Scale Score <sup>c</sup>
		Before Medical Treatment	After Medical Treatment		After 3 mo	After 6 mo		
1	No	58	58	Yes	50	50	No	—
2	Yes	62	62	Yes	62	62	No	—
3	Yes	58	58	Yes	50	58	Yes	48
4	No	50	44	No	—	—	No	—
5	No	52	46	No	—	—	No	—
6	No	70	70	Yes	70	70	No	—
7	No	48	42	No	—	—	No	—
8	No	51	46	No	—	—	No	—
9	Yes	58	58	Yes	50	58	Yes	46
10	Yes	54	46	No	—	—	No	—
11	No	73	73	Yes	73	73	No	—

<sup>a</sup>Patients who did not respond to medical treatment subsequently underwent interventional procedures. HIT-6 score: 40 to 49, small; 50 to 55, moderate; 56 to 59, substantial; more than 59, severe. SPECT, single-photon emission computed tomography; HIT-6, Headache Impact Test-6; GH, growth hormone; IGF-I, insulinlike growth factor I.

<sup>b</sup>HIT-6 score determined after the interventional treatment: 3 and 6 months after percutaneous ganglion block intervention.

<sup>c</sup>HIT-6 score determined after the interventional treatment: 3 months after trigeminal rhizotomy.

<sup>d</sup>Hormonal levels when the patient was enrolled in the study.

<sup>e</sup>IGF-I 595 ng/mL (normal range, 106-277).

<sup>f</sup>IGF-I 92 ng/mL (normal range, 98-261).

<sup>g</sup>Prolactin 19.3 ng/mL (normal range, 0.33-27.33).<sup>h</sup>Prolactin 10.4 ng/mL (normal range, 0.33-27.33).

<sup>i</sup>IGF-I 174 ng/mL (normal range, 117-321).

<sup>j</sup>Prolactin 22 (normal range, 0.33-27.33).

<sup>k</sup>Prolactin 12 ng/mL (normal range, 0.33-27.33).

<sup>l</sup>IGF-I 110 ng/mL (normal range, 98- 261).

<sup>m</sup>Prolactin 17 (normal range, 0.33-27.33).

percutaneous Härtel technique, traditionally used to treat trigeminal neuralgias<sup>25</sup> (Figure 1).

Two patients who showed transitory pain relief with the percutaneous trigeminal ganglion blockade underwent the second stage of the surgical treatment: trigeminal percutaneous rhizotomy with a balloon, which was performed in the operating room with the aid of fluoroscopic imaging. Light general anesthesia was induced, and then an external pacemaker was placed on the patient's chest to set the depressor response. Pre-operative atropine was not given so that the depressor response could be used as a parameter of trigeminal compression.

Patients were positioned supine, with a roll under their shoulders, allowing approximately 20 degrees of extension. A 14-gauge introducing cannula was percutaneously passed to the foramen using Härtel guidelines and aided by lateral fluoroscopic imaging. Often a brief trigeminal depressor response occurs from mechanical compression of the mandibular nerve at the foramen. Once the cannula had engaged the foramen ovale, the blunt obturator was removed and a straight guiding stylet inserted. Using the anteroposterior image (with the petrous ridge positioned in the radiographic center of the orbit), the stylet was directed at the medial dip in the petrous bone, which is the proximal entrance to

DA SILVA FREITAS ET AL

**TABLE 3. Medium-Range Results on Headache Impact Test-6 Scale Determined Throughout the Study<sup>a</sup>**

HIT-6 Scale Topics	Pretreatment Period										After Conservative Treatment											
Patient	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Pain intensity	13	11	11	10	10	13	8	11	13	11	11	13	11	11	6	8	13	6	11	13	8	11
Social functioning	11	13	13	8	10	11	8	8	11	11	13	11	13	13	6	6	11	6	8	11	6	13
Well-being	8	10	8	8	10	11	8	8	8	8	13	8	10	8	8	10	11	6	8	8	8	13
Vitality	10	10	10	10	8	11	8	8	8	8	10	10	10	10	10	8	11	8	8	8	8	10
Emotional impact	8	10	8	6	8	13	8	8	10	8	13	8	10	8	6	8	13	8	8	10	8	13
Cognitive functioning	8	8	8	8	6	11	8	8	8	8	13	8	8	8	8	6	11	8	8	8	8	13
Final HIT-6 scale score	58	62	58	50	52	70	48	51	58	54	73	58	62	58	44	46	70	42	46	58	46	73

HIT-6 Scale Topics	After Percutaneous Gasser Ganglion Block									After Balloon				
Patient	1	2	3	6	9	11	3	9						
Follow-up, mo	3	6	3	6	3	6	3	6	3	6	3	6	3	3
Pain intensity	8	8	11	11	8	11	13	13	10	13	11	11	8	10
Social functioning	10	10	13	13	10	13	11	11	8	11	13	13	10	8
Well-being	8	8	10	10	8	8	11	11	8	8	13	13	8	8
Vitality	10	10	10	10	10	10	11	11	8	8	10	10	8	6
Emotional impact	6	6	10	10	6	8	13	13	8	10	13	13	6	6
Cognitive functioning	8	8	8	8	8	8	11	11	8	8	13	13	8	8
Final HIT-6 scale score	50	50	62	62	50	58	70	70	50	58	73	73	48	46

<sup>a</sup>HIT-6, Headache Impact Test-6. HIT-6 scale score: 40 to 49, small; 50 to 55, moderate; 56 to 59, substantial; more than 59, severe.

the Meckel cave, the porus trigeminus, found approximately 17 mm beyond the foramen ovale. The tip of the stylet was set approximately 2 mm beyond the edge of the petrous ridge as seen through the orbit. Once properly positioned, the stylet was withdrawn and the balloon catheter inserted into the same site.

The lateral view of the cranium was used during the balloon compression. Air was evacuated from the balloon with a tuberculin syringe connected to a 3-way stopcock. The balloon was inflated with 0.7 to 0.75 mL of 180 mg% iohexol, and once a corresponding pear shape was observed, the balloon was left inflated for 1 to 1.5 minutes. The pear shape indicates that the tip of the balloon lies within the porus trigeminus, which is where it must lie to compress the trigeminal nerve adequately.

The depressor response was observed in both patients at this point, briefly triggering the external pacemaker. Intermittent lateral imaging was obtained to monitor the balloon's position and shape. The needle and catheter were then removed, and sterile bandage applied to the cheek. Both patients were discharged the following morning.

## RESULTS

The characteristics of the 11 patients with trigeminal/autonomic headache are shown in Table 2. Four patients had growth hormone-secreting adenomas; all but 1 (patient 2) were under endocrine control after surgery and with the use of somatostatin analog. Another 4 patients with prolactinomas were initially treated with dopamine agonists and were cured after pituitary surgery. One patient with microprolactinoma was treated only with dopamine agonist. The other 2 patients had nonfunctioning

pituitary adenomas. In 8 of the 11 patients, headache was the main symptom at the time of diagnosis of pituitary adenoma.

All individuals enrolled had their headache severity quantified by the HIT-6 scale, as detailed in Table 3, and functionally studied through cerebral SPECT performed during an ictal period. All but 1 patient (number 7) had their headache classified as, at least, moderate, and 3 of them had severe headache, by the HIT-6 scale. As shown in Figure 2, cerebral SPECT showed increased uptake in the peri-insular/insular and thalamic/hypothalamic regions in the 4 patients who presented with trigeminal/autonomic headache of a cluster-like pattern (patients 2, 3, 9, and 10). The other 7 patients had their trigeminal/autonomic headache subclassified as migraine-like (patients 1, 4, 5, and 8), trigeminal neuralgia (patient 7), and "no class" (patients 6 and 11), and none of them showed the same alterations in the cerebral SPECT (Figure 3).

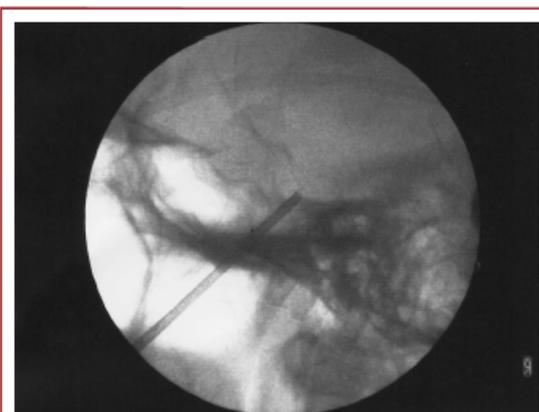
All patients were initially submitted to medical treatment, and the intensity of the headaches was readdressed after 6 months. Three patients with migraine-like pain and one with cluster-like symptoms presented a significant decrease in scoring in the HIT-6 scale classification, changing their headache status from moderate to small (Table 2). These 4 patients together with the patient with trigeminal neuralgia, who experienced a 6-point decrease in the HIT-6 scale score, were kept on medical treatment with no further procedures because the benefit of the conservative approach was considered evident and relevant. Medications used, side effects, and final doses for each patient are shown in Table 4.

**TABLE 4. Clinical Treatment: Medications, Side Effects, and Doses Used During the Study Protocol<sup>a</sup>**

Patient	Medications Prescribed	Side Effects	Final Medications and Final Doses
1	AMT, PRO, TOP, VAL	VAL: nausea, drowsiness	AMT: 75 mg/d PRO: 120 mg/d TOP: 75 mg/d
2	LIT, VAL, VER	None	LIT: 1200 mg/d VAL: 1000 mg/d VER: 240 mg/d
3	LIT, VAL, VER	VER: water retention, drowsiness	LIT: 1200 mg/d VAL: 1000 mg/d
4	NTP, TOP	None	NTP: 50 mg/d TOP: 75 mg/d
5	AMT, PRO	None	AMT: 75 mg/d PRO: 160 mg/d
6	AMT, TOP, VAL, VEN, VER	VAL: nausea, drowsiness VEN: nausea	AMT: 75 mg/d TOP: 100 mg/d VER: 240 mg/d
7	CBZ, TOP	None	CBZ: 1000 mg/d TOP: 50 mg/d
8	AMT, PRO, VAL	None	AMT: 50 mg/d PRO: 120 mg/d VAL: 1000 mg/d
9	LIT, VAL, VER	None	LIT: 1800 mg/d VAL: 1000 mg/d VER: 360 mg/d
10	VAL, VER	None	VAL: 1000 mg/d VER: 480 mg/d
11	AMT, VAL, PRO, TOP	None	AMT: 75 mg/d VAL: 1000 mg/d PRO: 120 mg/d TOP: 75 mg/d

<sup>a</sup>AMT, amitriptyline; PRO, propranolol; TOP, topiramate; VAL, valproic acid; LIT, lithium carbonate; VER, verapamil; NTP, nortriptyline; VEN, venlafaxine; CBZ, carbamazepine.

The other 6 patients who did not experience improvement in headache after 6 months of medical treatment underwent percutaneous trigeminal ganglion blockade. One patient with migraine-like pain (patient 1) had his headache classification changed from substantial to moderate after 3 and 6 months of follow-up (Table 2). One patient with cluster headache (patient 2, the only patient who was not hormonally controlled when enrolled in the study) and 2 patients with an unclassified pattern (patients 6 and 11) did not experience any benefit as shown by the HIT-6 scale score after the percutaneous ganglion blockade and did not undergo any additional procedures. Patients 3 and 9, presenting with cluster headache, showed an initial response to treatment, with the HIT-6 scale classification changing from



**FIGURE 1.** Puncture of the ganglion of Gasser guided by radioscopy, performed using the Härd technique.

substantial to moderate after 4 months. However, this effect was transitory, and the score returned to moderate after 6 months (Table 2).

Based on the initial response to the ganglion blockade, these 2 patients (patients 3 and 9) were assigned for the trigeminal rhizotomy with balloon compression. Three months after the procedure, significant changes in the HIT-6 scale score were noted. In both patients, the headache was reclassified from substantial to small, according to the HIT-6 scale score (Table 2). The benefit was also maintained after more than 1 year of follow-up (data not shown).

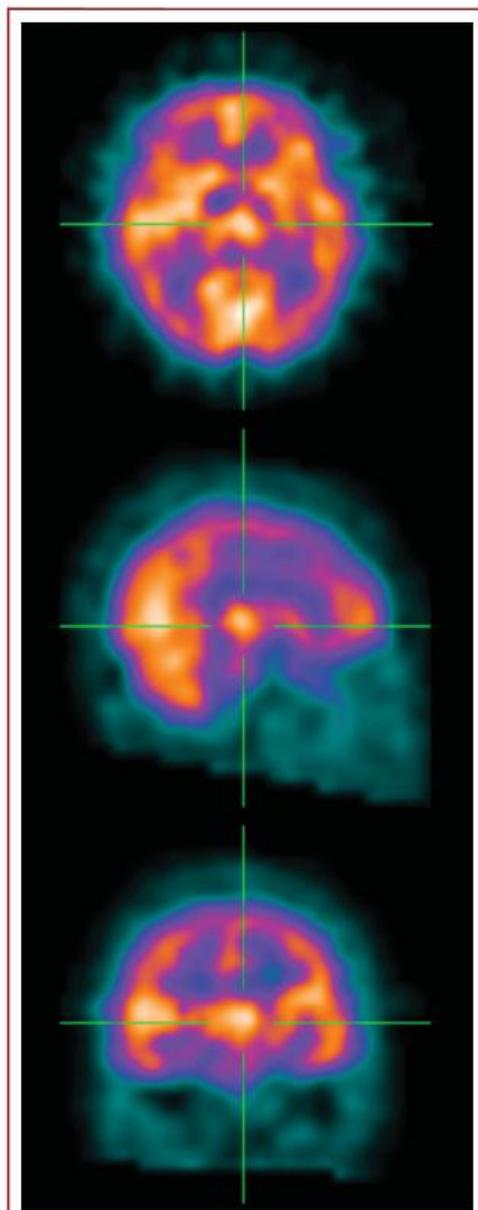
No complications related to the interventional procedures (percutaneous trigeminal ganglion blockade and trigeminal rhizotomy with balloon compression) were observed in any patient involved in the study.

## DISCUSSION

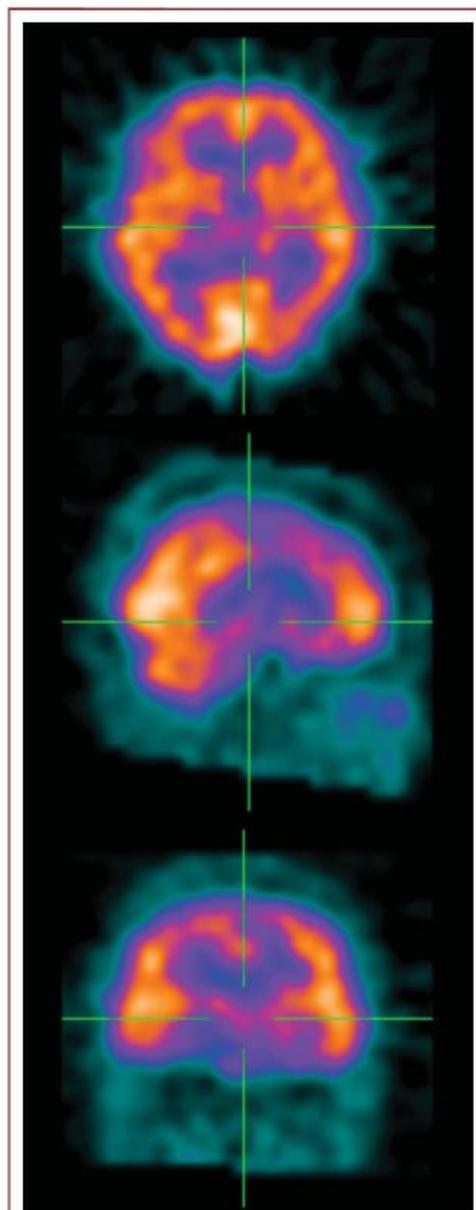
Although headache has long been recognized as a common symptom associated with pituitary lesions,<sup>1-3</sup> the pathophysiology of pituitary tumor-related cephalalgias is still unknown. Dural stretch and invasion of the cavernous sinus explain many, but not all, cases of headache in this setting. The hypothesis of a biochemical cause has been postulated to justify the pain in a subgroup of patients with pituitary tumors that respond to somatostatin analogs, perhaps via the inhibition of some local nociceptive peptide,<sup>20</sup> but a definite mechanism is still to be established.

Pituitary adenomas require an intervention, eg, surgical removal or treatment with somatostatin analogs (for growth hormone-secreting adenomas) or dopamine agonists (for prolactinomas)

DA SILVA FREITAS ET AL



**FIGURE 2.** Cerebral ictal single-photon emission computed tomography (SPECT) performed in patient 2, showing increased uptake in the thalamic-hypothalamic region, bilaterally. Patients 3, 9, and 10 also presented a similar pattern on the SPECT scan.



**FIGURE 3.** Cerebral ictal single-photon emission computed tomography performed in patient 1. Note the absence of increased uptake in the thalamic-hypothalamic region. The same pattern was observed in patients 4, 5, 6, 7, 8, and 11.

when any threat to the optic chiasm or endocrine hypersecretion is observed.<sup>26-29</sup> Headache may be aborted with the pituitary tumor approach, although this is not a rule nor is the presence of headache an indication for treatment.

After surgical removal of the pituitary tumor, a minority of patients evolve with persistent and severe headache, most of the time with an autonomic pattern, which is resistant to conservative treatments such as tricyclic antidepressants, anticonvulsants, beta-blockers, calcium channel blockers, dopamine agonists, and corticosteroids.<sup>6,14,30</sup> Some of these patients obtain relief with subcutaneous injections of somatostatin analogs, but our experience shows that these patients become addicted to the drug; they require progressively higher doses of the medication, with loss of the analgesic effect, thus discouraging this approach as a routine. In this study, 8 of the 11 patients with persistent headache after surgery had this symptom as the main manifestation at the time of diagnosis of pituitary adenoma. All patients were kept on medical treatment throughout the study, regardless of the interventional procedures to which they were assigned, and our main goal was to investigate alternative approaches that could provide pain relief in this setting.

To our knowledge, this is the first time that percutaneous Gasser ganglion block and trigeminal percutaneous rhizotomy were used for the treatment of trigeminal/autonomic headache associated with pituitary tumors. Although the placebo effect cannot be ruled out in this study, according to our results, the interventional procedures may be promising options for the treatment of such patients, in addition to conventional medical treatment. The effectiveness of percutaneous Gasser ganglion block was observed in 1 patient with migraine-like headache, whereas a transitory benefit was seen in 2 patients with cluster autonomic headache.

Moreover, based on previous reports in the literature of the successful use of trigeminal rhizotomy in patients with primary cluster headache,<sup>31-33</sup> we performed this surgical technique in the 2 patients with cluster headache who presented a previous transitory response to percutaneous ganglion block. A significant and sustained improvement in the pain intensity was observed in both after rhizotomy, suggesting that this procedure may be an alternative for the treatment of cluster headache in the context of pituitary adenomas.

In an effort to better define the trigeminal pattern of headache in our patients, we performed functional studies with cerebral SPECT during the ictal period. In 4 of the 11 patients, an increased uptake of the contrast was observed in the peri-insular/insular and thalamic/hypothalamic regions, suggesting a possible role for reduced blood flow in this area in the underlying mechanism for the headache. Previous studies of cerebral blood flow in trigeminal headaches, using SPECT, are few in number, and the results have been heterogeneous.<sup>34-38</sup> In the most recent study, a reduced cerebral blood flow was observed in the thalamus region in patients with cluster headache compared with healthy volunteers.<sup>39</sup> In this study, the alterations were seen outside the active period of headache.<sup>39</sup>

In our study, the 4 patients who presented altered cerebral blood flow in SPECT had cluster headache, and 1 of them was successfully treated with trigeminal ganglion blockade, whereas 2 others who presented a transitory response to this procedure were successfully treated with percutaneous rhizotomy. These findings may suggest a relationship between the thalamic/hypothalamic pattern on SPECT and the response to surgical procedures. Unfortunately, it was not possible to perform the SPECT during a headache-free period, which limits our conclusions about the utility of this modality of functional study in the approach of the headache associated with pituitary adenomas.

Our study, performed in a small number of patients, represents the first insight for a potential benefit of percutaneous Gasser ganglion block and percutaneous balloon compression (trigeminal rhizotomy) in the treatment of severe trigeminal/autonomic headache associated with pituitary tumors.

#### Disclosure

The authors have no personal financial or institutional interest in any of the drugs, materials, or drugs described in this article.

#### REFERENCES

1. Suwanwela N, Phanthumchinda K, Kaorophum S. Headache in brain tumor: a cross-sectional study. *Headache*. 1994;34(7):435-438.
2. Yamagiwa S, Niwa K, Yokoyama Y, et al. Primary adenoid cystic carcinoma of Bartholin's gland. A case report. *Acta Cytol*. 1994;38(1):79-82.
3. Ferrante E, Ferraroni M, Castrignano T, et al. Non-functioning pituitary adenoma database: a useful resource to improve the clinical management of pituitary tumors. *Eur J Endocrinol*. 2006;155(6):823-829.
4. Levy MJ, Matharu MS, Meeran K, Powell M, Goadsby PJ. The clinical characteristics of headache in patients with pituitary tumours. *Brain*. 2005;128(Pt 8):1921-1930.
5. Levy MJ, Matharu MS, Goadsby PJ. Prolactinomas, dopamine agonists and headache: two case reports. *Eur J Neurol*. 2003;10(2):169-173.
6. Porta-Etessam J, Ramos-Carrasco A, Berbel-García A, Martínez-Salio A, Benito-León J. Clusterlike headache as first manifestation of a prolactinoma. *Headache*. 2001;41(7):723-725.
7. Sarov M, Vabde D, Jublanc C, Ducros A. Chronic paroxysmal hemicrania in a patient with a macroprolactinoma. *Cephalalgia*. 2006;26(6):738-741.
8. Tfelt-Hansen P, Paulson OB, Krabbe AA. Invasive adenoma of the pituitary gland and chronic migrainous neuralgia. A rare coincidence or a causal relationship? *Cephalalgia*. 1982;2(1):25-28.
9. Friedman AH, Wilkins RH, Kenan PD, Olanow CW, Dubois PJ. Pituitary adenoma presenting as facial pain: report of two cases and review of the literature. *Neurosurgery*. 1982;10(6 Pt 1):742-745.
10. Gazioglu N, Tanriover N, Tuzgen S. Pituitary tumour presenting with trigeminal neuralgia as an isolated symptom. *Br J Neurosurg*. 2000;14(6):579.
11. Classification and diagnostic criteria for headache disorders, cranial neuralgias and facial pain. Headache Classification Committee of the International Headache Society. *Cephalalgia*. 1988;8(suppl 7):1-96.
12. Forsyth PA, Posner JB. Headaches in patients with brain tumors: a study of 111 patients. *Neurology*. 1993;43(9):1678-1683.
13. Abe T, Matsumoto K, Kuwazawa J, Toyoda I, Sasaki K. Headache associated with pituitary adenomas. *Headache*. 1998;38(10):782-786.
14. Levy MJ, Jager HR, Powell M, Matharu MS, Meeran K, Goadsby PJ. Pituitary volume and headache: size is not everything. *Arch Neurol*. 2004;61(5):721-725.
15. Williams G, Ball JA, Lawson RA, Joplin GF, Bloom SR, Maskill MR. Analgesic effect of somatostatin analogue (octreotide) in headache associated with pituitary tumours. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1987;295(6592):247-248.
16. Levy MJ, Classey JD, Maneesi S, Meeran K, Powell M, Goadsby PJ. The association between calcitonin gene-related peptide (CGRP), substance P and headache in pituitary tumours. *Pituitary*. 2004;7(2):67-71.

DA SILVA FREITAS ET AL

17. Nathoo S, Classey JD, Levy MJ, Meeran K, Powell M, Goadsby PJ. No relationship between vasoactive intestinal polypeptide expression and headache in pituitary tumours. *Acta Neurol Scand.* 2005;111(5):317-322.
18. Levy MJ, Matharu M, Goadsby PJ. Chronic headache and pituitary tumors. *Curr Pain Headache Rep.* 2008;12(1):74-78.
19. Fleseriu M, Yedinak C, Campbell C, Delashaw JB. Significant headache improvement after transphenoidal surgery in patients with small sellar lesions. *J Neurosurg.* 2009;110(2):354-358.
20. Levy MJ, Bejon P, Barakat M, Goadsby PJ, Meeran K. Acromegaly: a unique human headache model. *Headache.* 2003;43(7):794-797.
21. Gandek B, Alacoque J, Uzun V, Andrew-Hobbs M, Davis K. Translating the Short-Form Headache Impact Test (HIT-6) in 27 countries: methodological and conceptual issues. *Qual Life Res.* 2003;12(8):975-979.
22. Nachit-Ouinekh F, Dartigues JF, Henry P, et al. Use of the headache impact test (HIT-6) in general practice: relationship with quality of life and severity. *Eur J Neurol.* 2005;12(3):189-193.
23. Shin HE, Park JW, Kim YI, Lee KS. Headache Impact Test-6 (HIT-6) scores for migraine patients: their relation to disability as measured from a headache diary. *J Clin Neurol.* 2008;4(4):158-163.
24. Dahlof CG. Measuring disability and quality of life in migraine. *Drugs Today (Barc).* 2003;39(suppl D):17-23.
25. Hartel F. Die Leitungsanästhesie und Injektionsbehandlung des Ganglion Gasseri und der Trigeminusstäbe. *Arch Klin Chir.* 1912;100:193-292.
26. Buchfelder M, Schlaffer S. Surgical treatment of pituitary tumours. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2009;23(5):677-692.
27. Greenman Y, Stern N. Non-functioning pituitary adenomas. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2009;23(5):625-638.
28. Melmed S. Medical progress: acromegaly. *N Engl J Med.* 2006;355(24):2558-2573.
29. Schlechte JA. Clinical practice. Prolactinoma. *N Engl J Med.* 2003;349(21):2035-2041.
30. Evans RW. Migraine-like headache in a patient with a hemorrhagic pituitary macroadenoma. *Headache.* 1997;37(7):455-456.
31. Mathew NT. Cluster headache. *Neurology.* 1992;42(3 suppl 2):22-31.
32. Mathew NT, Hurt W. Percutaneous radiofrequency trigeminal gangliorhizolysis in intractable cluster headache. *Headache.* 1988;28(5):328-331.
33. Pieper DR, Dickerson J, Hassenbusch SJ. Percutaneous retrogasserian glycerol rhizolysis for treatment of chronic intractable cluster headaches: long-term results. *Neurosurgery.* 2000;46(2):363-368; discussion 368-370.
34. Henry PY, Vernhiet J, Orgogozo JM, Caille JM. Cerebral blood flow in migraine and cluster headache. Compartmental analysis and reactivity to anaesthetic depression. *Res Clin Stud Headache.* 1978;6:81-88.
35. Krabbe AA, Henriksen L, Olesen J. Tomographic determination of cerebral blood flow during attacks of cluster headache. *Cephalalgia.* 1984;4(1):17-23.
36. Nelson RF, du Boulay GH, Marshall J, Russell RW, Symon L, Zilkha E. Cerebral blood flow studies in patients with cluster headache. *Headache.* 1980;20(4):184-189.
37. Nomis JW, Hachinski VC, Cooper PW. Cerebral blood flow changes in cluster headache. *Acta Neurol Scand.* 1976;54(4):371-374.
38. Sakai F, Meyer JS, Ishihara N, Naritomi H, Deshmukh VD. Noninvasive 133Xe inhalation measurements of regional cerebral blood flow in migraine and related headaches. *Acta Neurol Scand Suppl.* 1977;64:196-197.
39. Di Piero V, Fiacco F, Tombari D, Pantano P. Tonic pain: a SPET study in normal subjects and cluster headache patients. *Pain.* 1997;70(2-3):185-191.

**Anexo 4- Aprovação do comitê de ética**

UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA  
FACULDADE DE MEDICINA  
Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos

---

**ANÁLISE DE PROJETO DE PESQUISA**

**Registro de Projeto:** CEP-FM 068/2010.

**Título:** “Tratamento das trigeminalgias de difícil controle em pacientes submetidos à neurocirurgia para tumores de hipófise”.

**Pesquisador Responsável:** Tiago da Silva Freitas.

**Documentos analisados:** Folha de rosto, carta de encaminhamento, declaração de responsabilidade, protocolo de pesquisa, termo de consentimento livre e esclarecido, cronograma, bibliografia pertinente e currículo (s) de pesquisador (es).

**Data de entrega:** 07/07/2010.

Parecer do (a) relator (a)

**Aprovação**

**Não aprovação.**

**Data da primeira análise pelo CEP-FM/UNB:** 05/08/2010.

**Data do parecer final do projeto pelo CEP-FM/UNB:** 25/08/2010.

---

**PARECER**

Com base na Resolução CNS/MS nº 196/96 e resoluções posteriores, que regulamentam a matéria, o Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina da Universidade de Brasília decidiu **APROVAR**, na reunião ordinária de 25/08/2010, conforme parecer do (a) relator (a) o projeto de pesquisa acima especificado, quanto aos seus aspectos éticos.

1. Modificações no protocolo devem ser submetidas ao CEP, assim como a notificação imediata de eventos adversos graves;
2. O (s) pesquisador (es) deve (m) apresentar relatórios periódicos do andamento da pesquisa ao CEP-FM, sendo o 1º previsto para 30 de fevereiro de 2011.

Brasília, 26 de Agosto de 2010

  
**Prof. Elaine Maria de Oliveira Alves**  
Coordenadora do Comitê de Ética em Pesquisa  
Faculdade de Medicina-UNB