

CURRÍCULO BÁSICO EM CEFALÉIAS PARA NEUROLOGISTAS

Hayrunnisa Bolay, Nooshin Yamani, Sait Ashina, Fabíola Dach, Allan Purdy, Espen Kristoffersen, Michalis Vikelis, Michele Viana, Henrik Schytz, em nome do
Comité de Educação da IHS

O objetivo do Currículo Básico é definir o conhecimento mínimo sobre cefaleias exigido aos neurologistas para a sua qualificação como especialistas em neurologia, e baseia-se em informações recolhidas de diferentes regiões em todo o mundo. Este Currículo permite flexibilidade, e o conteúdo exato deve ser posteriormente definido pelos especialistas locais em cefaleias no país onde é utilizado. No Currículo Básico, cada secção inclui uma lista de artigos relevantes para leitura adicional.

INDICE

- I. Anatomia e Fisiopatologia
- II. Epidemiologia, Fatores Ambientais, Impacto e Genética
- III. Investigação Clínica em Cefaleias
- IV. Diagnóstico e Classificação das Cefaleias de acordo com a Classificação Internacional das Cefaleias, 3ª. edição (ICHD-3)
- V. Tratamento
- VI. Comorbilidades, Evolução e Prognóstico das Cefaleias
- VII. Miscelânea

I. Anatomia e Fisiopatologia

- Processamento e modulação do sinal nociceptivo proveniente das estruturas da cabeça e do pescoço, quer periféricas quer centrais (sistema trigeminovascular, meninges, núcleo trigeminocervical, protuberância, substância cinzenta periaquedutal, núcleo parabraquial, amígdala, hipotálamo, núcleos talâmicos, áreas corticais sensoriomotoras, córtex insular e circunvalação do cíngulo, sistema simpático e parassimpático cranianos).
 - Exame objectivo dos nervos periféricos, músculos, ligamentos e outros tecidos moles da cabeça e do pescoço, incluindo os nervos occipitais (grande, pequeno e terceiro), nervos supraorbitários, nervos supratrocleares, artérias temporais e estruturas cervicais, bem como a mobilidade da região cervical e o exame da articulação temporomandibular, com o intuito de identificar a origem da cefaleia.
- Alteração do processamento sensorial durante a crise de enxaqueca, com o intuito de se compreender os conceitos de alodínia, fotofobia, fonofobia e osmofobia.
 - Avaliação objectiva da alodínia na cabeça e no pescoço.
- A fisiopatologia da enxaqueca, o papel da depressão cortical alastrante, os mecanismos periféricos e centrais envolvidos no processo de cronificação.
- As características moleculares da enxaqueca, neuropeptídeos, modelos genéticos e alvos terapêuticos.
- A fisiopatologia da cefaleia do tipo tensão.
- A fisiopatologia das cefaleias trigémico-autonómicas (CTAs).
 - Avaliação das aspetos autonómicos e localização do ganglio esfenopalatino e do nervo vago.
- A fisiopatologia da dor neuropática, nevralgia do trigémio, outras nevralgias cranianas e dor facial persistente na e/ou cabeça.
 - Localização do nervo infraorbitário, nervo mentoniano e nervo auriculotemporal etc., para intervenções periféricas

Referências

- . Akerman S, Goadsby PJ. A novel translational animal model of trigeminal autonomic cephalalgias. *Headache* 2015;55(1):197-203. <https://doi.org/10.1111/head.12471>
- . Ashina M, Hansen JM, Do TP et al. Migraine and the trigeminovascular system-40 years and counting. *Lancet Neurol* 2019;18(8):795-804. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(19\)30185-1](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(19)30185-1)
- . Bolay H, Messlinger K, Duox M et al. Anatomy of Headaches, Pathophysiology of Headaches. Eds. Ashina M, Geppetti P. Springer International Publishing, Switzerland. Page:1-31, 2015.
- . Bolay H, Vuralli D, Goadsby PJ. Aura and head pain: relationship and gaps in the translational models. *J Headache Pain* 2019;20(1):94. <https://doi.org/10.1186/s10194-019-1042-8>
- . Edvinsson L, Haanes KA, Warfvinge K et al. CGRP as the target of new migraine therapies – successful translation from bench to clinic. *Nat Rev Neurol* 2018;14(6):338-350. <https://doi.org/10.1038/s41582-018-0003-1>
- . Gambeta E, Chichorro JG, W Zamponi G. Trigeminal nevralgia: an overview from pathophysiology to pharmacological treatments. *Mol Pain* 2020;16:1744806920901890. <https://doi.org/10.1177/1744806920901890>
- . Goadsby PJ, Holland PR. An update: pathophysiology of migraine. *Neurol Clin* 2019;37(4):651-671. <https://doi.org/10.1016/j.ncl.2019.07.008>
- . Pearl TA, Dumkrieger G, Chong CD et al. Sensory hypersensitivity symptoms in migraine with vs without aura: results from the American Registry for Migraine Research. *Headache* 2020;60(3):506-514. <https://doi.org/10.1111/head.13745>

II. Epidemiologia, Fatores Ambientais, Incapacidade e Genética

- Epidemiologia, impacto e custos da enxaqueca, da cefaleia do tipo tensão, da cefaleia em salvas e de outras cefaleias trigêmino-autonômicas, da nevralgia do trigêmio, da dor facial idiopática persistente e das cefaleias secundárias mais importantes (por exemplo, cefaleia por uso excessivo de medicamentos, cefaleia pós-traumática).
- A incidência, prevalência e impacto das cefaleias em crianças e adolescentes, na gravidez e em indivíduos mais velhos com ou sem demência.
- Fatores físicos, psicológicos, sociais e ambientais que contribuem para a cefaleia.
- Fatores de risco modificáveis e não modificáveis para cronificação das cefaleias primárias
- Mecanismos genéticos subjacentes aos aspectos moleculares e biológicos da enxaqueca e da cefaleia em salvas e de outras cefaleias especiais (por exemplo, cefaleia em doenças mitocondriais).

Referências

- . Ashina H, Porreca F, Anderson T et al. Post-traumatic headache: epidemiology and pathophysiological insights. *Nat Rev Neurol* 2019;15(10):607-617. <https://doi.org/10.1038/s41582-019-0243-8>
- . Buse DC, Greisman JD, Baigi K et al. Migraine progression: a systematic review. *Headache* 2019;59(3):306-338. <https://doi.org/10.1111/head.13459>
- . Gibson KF, Santos AD, Lund N et al. Genetics of cluster headache. *Cephalalgia* 2019;39(10):1298-1312. <https://doi.org/10.1177/0333102418815503>
- . Gormley P, Anttila V, Winsvold BS et al. Meta-analysis of 375,000 individuals identifies 38 susceptibility loci for migraine. *Nat Genet* 2016;48(8):856-866. <https://doi.org/10.1038/ng.3598>
- . Lyngberg AC, Rasmussen BK, Jørgensen T et al. Has the prevalence of migraine and tension-type headache changed over a 12-year period? A Danish population survey. *Eur J Epidemiol* 2005;20(3):243-249. <https://doi.org/10.1007/s10654-004-6519-2>
- . Lyngberg AC, Rasmussen BK, Jørgensen T et al. Incidence of primary headache: a Danish epidemiologic follow-up study. *Am J Epidemiol* 2005;161(11):1066-1073. <https://doi.org/10.1093/aje/kwi139>
- . Lyngberg AC, Rasmussen BK, Jørgensen T et al. Prognosis of migraine and tension-type headache: a population-based follow-up study. *Neurology* 2005;23;65(4):580-585. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000172918.74999.8a>
- . Marmura MJ. Triggers, protectors, and predictors in episodic migraine. *Curr Pain Headache Rep* 2018;22(12):81. <https://doi.org/10.1007/s11916-018-0734-0>

- . Pellegrino AB, Davis-Martin RE, Houle TT et al. Perceived triggers of primary headache disorders: a metaanalysis. *Cephalalgia* 2018;38(6):1188-1198. <https://doi.org/10.1177/0333102417727535>
- . Philipp J, Zeiler M, Wöber C et al. Prevalence and burden of headache in children and adolescents in Austria– a nationwide study in a representative sample of pupils aged 10–18 years. *J Headache Pain* 2019;20(1):101. <https://doi.org/10.1186/s10194-019-1050-8>
- . Pohl H, Gantenbein AR, Sandor PS et al. Interictal burden of cluster headache: results of the EUROLIGHT cluster headache project, an internet-based, cross-sectional study of people with cluster headache. *Headache* 2020;60(2):360-369. <https://doi.org/10.1111/head.13711>
- . Stovner LJ, Nichols E, Steiner TJ et al. Global, regional, and national burden of migraine and tension-type headache, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol* 2018;17(11):954-976. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(18\)30322-3](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(18)30322-3)
- . Sutherland HG, Griffiths LR. Genetics of migraine: insights into the molecular basis of migraine disorders. *Headache* 2017;57(4):537-569. <https://doi.org/10.1111/head.13053>

III. Investigação Clínica das Cefaleias

- Compreender a importância e o significado de uma anamnese adequada.
- Compreender a importância e o significado do exame neurológico, incluindo fundoscopia (especificamente sinais de papiledema) e exame dos músculos pericranianos.
- Como e quando solicitar e como interpretar exames de sangue, punção lombar, neuroimagem, angiografia e outros meios complementares de diagnóstico.
- Compreender a importância e o significado dos exames de sangue, como a velocidade de sedimentação (VS) e a proteína C reativa.
- Compreender a importância e o significado da punção lombar em cefaleias secundárias, como cefaleias secundárias a hipo/hipertensão intracraniana.
- Compreender e interpretar os achados de neuroimagem na enxaqueca, como lesões de substância branca.
- Compreender a importância da neuroimagem por ressonância magnética nas cefaleias secundárias, incluindo angiografia por ressonância magnética, venografia por ressonância magnética e outras técnicas, para elucidar as suas causas, como hipertensão intracraniana idiopática, hipotensão intracraniana espontânea, doenças mitocondriais, vasculares e neoplásicas.
- Compreender a importância e o significado da imagem da região cervical e da articulação temporomandibular.
- Compreender a importância e o significado da neuroimagem nas nevralgias cranianas.

Referências

- . Cain MR, Arkilo D, Linabery AM et al. Emergency department use of neuroimaging in children and adolescents presenting with headache. J Pediatr 2018;201:196-201. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2018.05.023>
- . Chaudhry P, Friedman DI. Neuroimaging in secondary headache disorders. Curr Pain Headache Rep 2015;19(7):30. <https://doi.org/10.1007/s11916-015-0507-y>
- . Dainese F, Avanzini G, La Neve A et al. Proposal guidelines for epilepsy and headache. J Headache Pain 2015;16(Suppl 1):A193. <https://doi.org/10.1186/1129-2377-16-s1-a193>

- . Detsky ME, McDonald DR, Baerlocher MO et al. Does this patient with headache have a migraine or need neuroimaging? JAMA 2006;296(10):1274-1283. <https://doi.org/10.1001/jama.296.10.1274>
- . Do T, Remmers A, Schytz HW et al. Red and orange flags for secondary headaches in clinical practice: SNNOOP10 list. Neurology 2019;92(3):134-144. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000006697>
- . Evans RW, Burch RC, Frishberg BM et al. Neuroimaging for migraine: the American Headache Society systematic review and evidence-based guideline. Headache 2020;60(2):318-336. <https://doi.org/10.1111/head.13720>
- . Jang YE, Cho EY, Choi HY et al. Diagnostic neuroimaging in headache patients: a systematic review and metaanalysis. Psychiatry Investig 2019;16(6):407-417. <https://doi.org/10.30773/pi.2019.04.11>
- . Kraya T, Deschauer M, Joshi PR et al. Prevalence of headache in patients with mitochondrial disease: a crosssectional study. Headache 2018;58(1):45-52. <https://doi.org/10.1111/head.13219>
- . Kuruvilla DE, Lipton RB. Appropriate use of neuroimaging in headache. Curr Pain Headache Rep 2015;19(6):17. <https://doi.org/10.1007/s11916-015-0490-3>
- . Ling ML, Yosar J, Lee BW et al. The diagnosis and management of temporal arteritis. Clin Exp Optom 2019. <https://doi.org/10.1111/cxo.12975>
- . Mollan SP, Davies B, Silver NC et al. Idiopathic intracranial hypertension: consensus guidelines on management J Neurol Neurosurg Psychiatry 2018;89(10):1088-1100. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2017-317440>
- . Sandrini G, Friberg L, Coppola G et al; European Federation of Neurological Sciences. Neurophysiological tests and neuroimaging procedures in non-acute headache (2nd edition). Eur J Neurol 2011;18(3):373-381 <https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2010.03212.x>
- . Spears RC. Low-pressure/spinal fluid leak headache. Curr Pain Headache Rep 2014;18(6):425. <https://doi.org/10.1007/s11916-014-0425-4>
- . Young NP, Elrashidi MY, McKie PM et al. Neuroimaging utilization and findings in headache outpatients: significance of red and yellow flags. Cephalalgia 2018;38(12):1841-1848. <https://doi.org/10.1177%2F0333102418758282>

IV. Diagnóstico e Classificação das Cefaleias de acordo com a Classificação Internacional das Cefaleias, 3a. edição (ICHD-3)*

Conceitos gerais, grupos e subgrupos.

- Entidades e critérios diagnósticos.
 - Subtipos de enxaqueca, incluindo enxaqueca crónica.
 - Cefaleia do tipo tensão.
 - Cefaleias trigémico-autonómicas.
 - Outras cefaleias primárias.
 - Cefaleias secundárias.
 - Cefaleia por uso excessivo de medicamentos.
 - Cefaleia atribuída a traumatismo craniano e/ou cervical; nevralgia do trigémio e outras nevralgias cranianas.
 - Cefaleia atribuída a distúrbios da articulação temporomandibular (ATM).
 - Nevralgia do trigémio e outras nevralgias cranianas.
- Diagnósticos diferenciais das condições acima.
- Conceitos de cronicidade na classificação.
 - Enxaqueca e cefaleia do tipo tensão crónicas vs. episódicas.
 - CTAs crónicas vs. episódicas.
 - Cefaleias secundárias crónicas vs. episódicas.
- Critérios diagnósticos das cefaleias mais comuns na população pediátrica e diferenças na apresentação entre crianças, adolescentes e adultos.
- Ser capaz de usar a classificação para diagnosticar casos comuns de cefaleias primária, casos incomuns de cefaleias ou casos de cefaleias secundária; incluindo casos com múltiplos tipos de cefaleias *.
- O papel da história, do exame e das investigações apropriadas no diagnóstico das cefaleias primárias e secundárias.
- Sinais de alerta (*red flags*) sugestivos de cefaleia secundária para várias situações clínicas (por exemplo, cefaleia súbita primária, dores de cabeça com sinais neurológicos focais), como avaliá-las e tratá-las.
- Características clínicas, critérios diagnósticos e tratamento das seguintes cefaleias secundárias:

- Cefaleia pós-traumática persistente.
- Cefaleia atribuída a hemorragia intracraniana não traumática.
- Cefaleia atribuída a trombose do seio venoso (TVC), dissecção arterial e vertebral e outras doenças vasculares crânio-cervicais.
- Cefaleia atribuída a arterite de células gigantes (arterite temporal).
- Cefaleia atribuída à síndrome de vasoconstrição cerebral reversível (SVCR)
- Cefaleia atribuída à hipertensão intracraniana idiopática (HII).
- Cefaleia atribuída à hipotensão do líquido cefalorraquidiano (LCR).
- Cefaleia por uso excessivo de medicamentos.
- Cefaleia atribuída à meningite bacteriana ou meningoencefalite.
- Cefaleia atribuída à meningite viral ou encefalite.
- Cefaleia atribuída à neoplasia intracraniana.
- Cefaleia atribuída à apneia do sono.
- Cefaleia atribuída ao glaucoma agudo de ângulo fechado.

* Embora na prática clínica os pacientes com cefaleia possam ser diagnosticados por um profissional qualificado sem o uso de critérios, os membros deste comité recomendam o uso da linguagem utilizada nos critérios da ICHD-3 devido sua importância tanto na prática clínica quanto em investigação. É importante lembrar que um indivíduo pode ter mais de uma cefaleia e, portanto, pode-se aplicar mais de um diagnóstico de acordo com os critérios da ICHD-3. Estão disponíveis para uso clínico as versões original e portuguesa online (<https://ichd-3.org>), no website da IHS (<http://www.ihsheadache.org>), sendo que a versão portuguesa está também disponível na revista sinapse (<https://sinapse.pt/index.php/journal>) e no site da Sociedade Portuguesa de Cefaleias (<http://www.cefaleias-spc.com/publicacoes/>)

Referências

. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. Cephalalgia 2018;38:1–211. <https://doi.org/10.1177/0333102417738202>

V. Tratamento

- Tratamento não farmacológico e comportamental.
 - Conscientização e evitação dos fatores desencadeantes.
 - Diários de cefaleias e sua importância como parte do acompanhamento e identificação de possíveis desencadeantes de cefaleia.
 - Terapias comportamentais (“*biofeedback*”, “*neurofeedback*”, técnicas de relaxamento, visualização mental, reestruturação cognitiva, psicoterapia, aconselhamento, etc).
 - Técnicas físicas, como exercícios físico de rotina, fisioterapia etc., incluindo a evidência de sua eficácia.
 - Substâncias naturais, como vitaminas, minerais, ervas e suplementos (vitamina B2, magnésio, *Tanacetum parthenium* – feverfew conhecido em Portugal como crisântemo de jardim, matricária, matricária vulgar, matricária comum, artemísia dos prados, rainha das ervas, amargosa ou margaza, *Petasites hybridus* – butterbur ou Petasite, género de plantas da família das asteráceas, coenzima Q10, melatonina, etc.), incluindo evidência da sua eficácia.
 - Terapias alternativas ou complementares para as cefaleias, incluindo evidência de sua eficácia.
- Tratamento farmacológico agudo da enxaqueca, enxaqueca crónica, estado de mal migranoso, cefaleia de tipo tensão, cefaleias trigémino-autonómicas (CTAs) e outras cefaleias.
 - Recomendações terapêuticas baseadas em evidência para medicação da crise.
 - Evidência para a utilização de todas as classes e de cada fármaco, dentro de cada classe.
 - Evidência para utilização de neuromodulação como terapêutica da crise.
 - Mecanismo de ação, propriedades, dosagens, modo de administração, interações medicamentosas, efeitos adversos e contraindicações dos medicamentos para terapêutica da crise.

- Estratégias terapêuticas, como a “em etapas” (*step care*) e a “estratificada” (*stratified care*), e a importância do momento e duração do uso e da dosagem correta.
 - Tratamentos de resgate, quando a terapêutica de primeira linha for ineficaz.
 - Limites do tratamento da crise de cefaleia, risco de desenvolver cefaleia por uso excessivo de medicamentos, incluindo o risco relativo das várias categorias de medicamentos, como fatores causais.
 - Opções terapêuticas na enxaqueca menstrual e na enxaqueca relacionada com a menstruação.
- Tratamento farmacológico de prevenção da enxaqueca, enxaqueca crônica, cefaleia do tipo tensão, CTAs e outras cefaleias.
 - Recomendações baseadas na evidência para a prevenção farmacológica, tratamentos interventivos (injeções de toxina onabotulínica, bloqueios de nervos, etc) e neuromodulação.
 - Evidência para a utilização de todas as classes e de cada fármaco, dentro de cada classe.
 - Mecanismo de ação, propriedades, dosagens, modo de administração, interações medicamentosas, efeitos adversos e contraindicações dos medicamentos preventivos.
- Estratégias terapêuticas preventivas, como a escolha do tratamento no contexto de comorbilidades de acordo com seu efeito terapêutico e perfil de efeitos secundários, e a necessidade da restrição concomitante de uso de fármacos para tratamento agudo, no contexto de cefaleia por uso excessivo de medicamentos.
- Tratamento para a interrupção do uso excessivo de medicamentos nas cefaleias.
 - Ambulatório e hospitalar.
- Opções terapêuticas durante a gravidez e a amamentação.
- Opções terapêuticas em crianças, adolescentes e idosos com cefaleias primárias.
- Protocolos de medicação de utilização intravenoso para pacientes refratários: tratamento e manejo hospitalar, critérios para admissão hospitalar.
- Terapêuticas cirúrgicas e interventivas (indicações e limitações).
 - Evidências para o uso da toxina onabotulínica A para enxaqueca crônica e outros procedimentos minimamente invasivos, como bloqueio do nervo

occipital e bloqueio do gânglio esfenopalatino para cefaleia em salvas e enxaqueca.

– Nevralgia do trigémio, enxaqueca crônica intratável, cefaleia em salvas e outras CTAs.

Referências

. American Headache Society. The American Headache Society position statement on integrating new migraine treatments into clinical practice. *Headache* 2019;59(1):1-18. <https://doi.org/10.1111/head.13456>

. Bendtsen L, Sacco S, Ashina M et al. Guideline on the use of onabotulinumtoxinA in chronic migraine: a consensus statement from the European Headache Federation. *J Headache Pain* 2018;19(1):91. <https://doi.org/10.1186/s10194-018-0921-8>

. Berk T, Ashina S, Martin V et al. Diagnosis and treatment of primary headache disorders in older adults. *J Am Geriatr Soc* 2018;66(12):2408-2416. <https://doi.org/10.1111/jgs.15586>

. Marmura MJ, Silberstein SD, Schwedt TJ. The acute treatment of migraine in adults: the American Headache Society evidence assessment of migraine pharmacotherapies. *Headache* 2015;55(1):3-20. <https://doi.org/10.1111/head.12499>

. Oskoui M, Pringsheim T, Billingshurst L et al. Practice guideline update summary: pharmacologic treatment for pediatric migraine prevention: report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Headache Society. *Neurology* 2019;93(11):500-509. <https://doi.org/10.1212/WNL.00000000000008105>

. Oskoui M, Pringsheim T, Holler-Managan Y et al. Practice guideline update summary: acute treatment of migraine in children and adolescents. Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Headache Society. *Neurology* 2019;93(11):487-499. <https://doi.org/10.1212/WNL.00000000000008095>

. Sacco S, Bendtsen L, Ashina M et al. European Headache Federation guideline on the use of monoclonal antibodies acting on the calcitonin gene related peptide or its receptor for migraine prevention. *J Headache Pain* 2019;20(1):6. <https://doi.org/10.1186/s10194-018-0955-y>

. Sacco S, Merki-Feld GS, Aegidius KL et al; European Headache Federation (EHF) and the European Society of Contraception and Reproductive Health (ESC). Hormonal contraceptives and risk of ischemic stroke in women with migraine: a consensus statement from the European Headache Federation (EHF) and the European Society of Contraception and Reproductive Health (ESC). *J Headache Pain* 2017;18(1):108. <https://doi.org/10.1186/s10194-017-0815-1>

. Silberstein SD, Holland S, Freitag F et al; Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Headache Society. Evidence-based guideline update: pharmacologic treatment for episodic migraine prevention in adults: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Headache Society. *Neurology* 2012;78(17):1337-1345. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3182535d20>

. Wells RE, Beuthin J, Granetzke L. Complementary and integrative medicine for episodic migraine: an update of evidence from the last 3 years. *Curr Pain Headache Rep* 2019;23(2):10. <https://doi.org/10.1007/s11916-019-0750-8>

VI. Comorbilidades, Evolução e Prognóstico das Cefaleias

- Fatores psicossociais no contexto da enxaqueca, da cefaleia do tipo tensão, CTAs, bem como no contexto de outras cefaleias primárias e secundárias. O impacto do uso excessivo de medicamentos na progressão das cefaleias e suas consequências.
- A história natural das cefaleias primárias e secundárias.
- Comorbilidades não psiquiátricas.
- Comorbilidades psiquiátricas da enxaqueca, cefaleia de tipo tensão, cefaleia em salvas e outras cefaleias primárias e secundárias, incluindo depressão, ansiedade, ataques de pânico, psicose e outras.
- Questionários de depressão e ansiedade.
- Questionários mais utilizados de incapacidade relacionada com as cefaleias (por exemplo, MIDAS, HIT6, Índice HURT).
- Enxaqueca como fator de risco para AVC.
- Tratamento com estrogênio e progesterona em indivíduos com enxaqueca com e sem aura.

Referências

- . Bottiroli S, Galli F, Viana M et al. Traumatic experiences, stressful events, and alexithymia in chronic migraine with medication overuse. *Front Psychol* 2018;9:704. <https://dx.doi.org/10.3389%2Fpsyg.2018.00704>
- . Burch RC, Buse DC, Lipton RB. Migraine: epidemiology, burden, and comorbidity. *Neurol Clin* 2019;37(4):631- 649. <https://doi.org/10.1016/j.ncl.2019.06.001>
- . Diener HC, Holle D, Solbach K et al. Medication-overuse headache: risk factors, pathophysiology and management. *Nat Rev Neurol* 2016;12(10):575-583. <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2016.124>
- . Gryglas A, Smigiel R. Migraine and stroke: What's the link? What to do? *Curr Neurol Neurosci Rep* 2017;17:22. <https://dx.doi.org/10.1007%2Fs11910-017-0729-y>
- . Lampl C, Thomas H, Tassorelli C et al. Headache, depression and anxiety: associations in the Eurolight project. *J Headache Pain* 2016;17:59. <https://doi.org/10.1186/s10194-016-0649-2>
- . Lee MJ, Choi HA, Shin JH et al. Natural course of untreated cluster headache: a retrospective cohort study. *Cephalalgia* 2018;38:655-661. <https://doi.org/10.1177/0333102417706350>
- . Lipton RB, Fanning KM, Buse DC et al. Migraine progression in subgroups of migraine based on comorbidities: results of the CaMEO study. *Neurology* 2009;93(4): e2224-e2236. <https://doi.org/10.1212/wnl.00000000000008589>
- . Minen MT, Begasse De Dhaem O et al. Migraine and its psychiatric comorbidities. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2016;87(7):741-749. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2015-312233>

. Nappi RE, Merki-Feld GS, Terreno E et al. Hormonal contraception in women with migraine: is progestogenonly contraception a better choice? J Headache Pain 2013;14:66. <https://doi.org/10.1186/1129-2377-14-66>

. Raggi A, Giovannetti AM, Quintas R et al. A systematic review of the psychosocial difficulties relevant to patients with migraine. J Headache Pain 2012;13(8):595-606. <https://dx.doi.org/10.1007%2Fs10194-012-0482-1>

. Sacco S, Merki-Feld GS, Ægidius KL et al; European Headache Federation (EHF), the European Society of Contraception and Reproductive Health (ESCRH). Effect of exogenous estrogens and progestogens on the course of migraine during reproductive age: a consensus statement by the European Headache Federation (EHF) and the European Society of Contraception and Reproductive Health (ESCRH). J Headache Pain 2018;19:76. <https://doi.org/10.1186/s10194-018-0896-5>

. Viana M, Bottiroli S, Sances G et al. Factors associated to chronic migraine with medication overuse: a crosssectional study. Cephalalgia 2018;38:2045-2057. <https://doi.org/10.1177/0333102418761047>

VIII. Miscelânea

- Compreender as questões metodológicas básicas dos ensaios clínicos em cefaleias. Em particular:
 - Seleção de doentes.
 - Desenho do estudo, incluindo ocultação, utilização de placebo e/ou controle ativo.
 - Avaliação dos objetivos primários e secundários.
 - Descrição dos eventos adversos.
 - Tamanho da amostra.
- Compreender e promover o interesse mundial, regional e local dos indivíduos com cefaleias, bem como desafiar o estigma relacionado com estas patologias.
- Compreender as questões éticas que surgem em investigação sobre cefaleias, na gestão da cefaleia e no relacionamento com a indústria farmacêutica.

Referências

- . Abu-Arafeh I, Hershey AD, Diener HC et al. Guidelines of the International Headache Society for controlled trials of preventive treatment of migraine in children and adolescents, 1st edition. *Cephalalgia* 2019;39(7):803-816. <https://dx.doi.org/10.1177/0333102419842188>
- . Diener HC, Tassorelli C, Dodick DW et al. Guidelines of the International Headache Society for controlled trials of acute treatment of migraine attacks in adults: fourth edition. *Cephalalgia* 2019;39(6):687–710. <https://doi.org/10.1177/0333102419828967>
- . Dodick D, Edvinsson L, Makino T et al. Vancouver Declaration on Global Headache Patient Advocacy 2018. *Cephalalgia* 2018;38(13):1899-1909. <https://doi.org/10.1177/0333102418781644>
- . Dodick DW, Ashina M, Sakai F et al. Vancouver Declaration II on Global Headache Patient Advocacy 2019. *Cephalalgia* 2020 <https://doi.org/10.1177/0333102420921162>
- . Ethical Issues in Headache Research and Management: Report and Recommendations of the Ethics Subcommittee of the International Headache Society. *Cephalalgia* 1998;18:505-529. <https://doi.org/10.1111/j.1468-2982.1998.1807505.x>
- . Ethical issues arising from commercial sponsorship and from relationships with the pharmaceutical industry—report and recommendations of the Ethics Subcommittee of the International Headache Society. *Cephalalgia* 2008;28(Suppl 3);1–25. <https://doi.org/10.1111/j.1468-2982.2007.01402.x>
- . Hougaard A, Tfelt-Hansen P. General lack of use of placebo in prophylactic, randomised, controlled trials in adult migraine. A systematic review. *Cephalalgia* 2016;36(10):960-969. <https://dx.doi.org/10.1177/0333102415616880>

. Hougaard A, Tfelt-Hansen P. Are the current IHS guidelines for migraine drug trials being followed? J Headache Pain 2010;11(6):457-468. <https://doi.org/10.1007/s10194-010-0257-5>

. Tassorelli C, Diener HC, Dodick DW et al. Guidelines of the International Headache Society for controlled trials of preventive treatment of chronic migraine in adults. Cephalalgia 2018;38(5):815-832. <https://dx.doi.org/10.1177/0333102418758283>

. Tfelt-Hansen P, Bjarnason NH, Dahlöf C et al. Evaluation and registration of adverse events in clinical drug trials in migraine. Cephalalgia 2008;28(7):683-688. <https://dx.doi.org/10.1111/j.1468-2982.2008.01600.x>

. Tfelt-Hansen P, Pascual J, Ramadan N et al. Guidelines for controlled trials of drugs in migraine: third edition. A guide for investigators. Cephalalgia 2012; 32 (1), 6-38. <https://doi.org/10.1177/0333102411417901>