
ARTÍCULO DE REVISIÓN

TRATAMIENTO DE CEFALEA PERSISTENTE TRAS HEMORRAGIA SUBARACNOIDEA: REVISIÓN DE LA LITERATURA

TREATMENT OF PERSISTENT HEADACHE AFTER SUBARACHNOID HEMORRHAGE: REVIEW OF LITERATURE

TRATAMENTO DA CEFALÉIA PERSISTENTE APÓS HEMORRAGIA SUBARACNOÍDEA: REVISÃO DA LITERATURA

Joilson Francisco de Souza Junior ¹, Carlos Umberto Pereira ²

¹ Departamento de Medicina da Universidade Federal de Sergipe. Aracaju, Sergipe.

² Serviço de Neurocirurgia do HUSE. Preceptor da Residência de Neurocirurgia da Fundação Beneficente Hospital de Cirurgia. Aracaju, Sergipe

Autor de correspondencia:

Carlos Umberto Pereira MD., PhD

Av. Augusto Maynard, 245/404

Bairro São Jose

49015-380 Aracaju – Sergipe

Email: umberto@infonet.com.br

Resúmen

Introducción: Se conoce poco sobre los procesos fisiopatológicos que desencadenan la cefalea persistente tras hemorragia subaracnoidea (HSA). El

tratamiento es ciertamente difícil, especialmente los tratamientos farmacológicos, con el uso de antiinflamatorios no esteroideos, opioides, acetaminofén, gabapentina, magnesio y dexametasona. Objetivos: Estudiar los hallazgos recientes sobre el tratamiento de la cefalea post-HSA y analizar los principales hallazgos.

Materiales y Métodos: El estudio es una revisión narrativa de la literatura, realizada a partir de una búsqueda bibliográfica en la base de datos MEDLINE / PubMed.

Resultados: La búsqueda encontró 908 artículos en la base de datos, los cuales fueron evaluados según título, resumen y luego de ser seleccionados, los artículos fueron leídos en su totalidad. Al final del proceso de selección, quedaban 16 artículos.

Conclusiones: El arsenal farmacológico para el manejo de la cefalea post-ASH es limitado, por lo que urge realizar estudios que evalúen mejor la fisiopatología de la cefalea persistente, así como comparar el impacto de las terapias actuales en el control de este síntoma.

Palabras clave: hemorragia subaracnoidea, cefalea, tratamiento, analgesia.

Abstract

Introduction: Currently, there is limited understanding of the pathophysiological processes that cause persistent headache after subarachnoid hemorrhage. In addition, treatment is known to be challenging, with pharmacological treatments being the most commonly used, with the use of non steroidal anti-inflammatory drugs, opioids, acetaminophen, gabapentin, magnesium, and dexamethasone.

Methods: The study is a narrative review of the literature, performed from a literature search in the MEDLINE/PubMed database.

Results: The search yielded 908 articles, which were evaluated according to title, abstract, and after selection, the articles were read in full. After the final selection, 16 articles remained.

Conclusions: The pharmacological arsenal for the management of headache after SAH is limited, and there is an urgent demand for studies that can better evaluate the pathophysiology of persistent headache, and also compare the impact of current therapies in the control of this symptom.

Keywords: Subarachnoid hemorrhage, headache, treatment, analgesia.

Resumo

Introdução: Pouco se sabe sobre os processos fisiopatológicos que desencadeiam a cefaleia persistente após a hemorragia subaracnóidea (HSA). O tratamento é reconhecidamente difícil, destacando-se os tratamentos farmacológicos, com o uso de anti-inflamatórios não esteroidais, opioides, acetaminofeno, gabapentina, magnésio e dexametasona.

Materiais e Métodos: O estudo se trata de uma revisão narrativa da literatura, realizada a partir de pesquisa bibliográfica na base de dados MEDLINE/PubMed.

Resultados: A busca encontrou 908 artigos na base de dados, os quais foram avaliados de acordo com título, resumo, e após selecionados, os artigos foram lidos na íntegra. Ao fim do processo de seleção, restaram 16 artigos.

Conclusões: : O arsenal farmacológico para manejo da cefaleia pós-HSA é limitado, nesse sentido, é urgente a necessidade de estudos que além de melhor avaliarem a fisiopatologia envolvendo a cefaleia persistente, bem como comparar o impacto das terapêuticas vigentes no controle desse sintoma.

Palavras chave: Hemorragia subaracnóidea, cefaleia, tratamento, analgesia

Introdução

O tratamento da cefaleia é reconhecidamente difícil entre os pacientes após a hemorragia subaracnóidea (HSA)¹. As diretrizes de manejo existentes possuem recomendações bastante limitadas no que se refere ao manejo intra-hospitalar dos pacientes com cefaleia². Além disso, sua persistência pós-HSA ainda segue pouco elucidada e categorizada na literatura³, representando um desafio a ser superado, tendo em vista os impactos negativos sobre a qualidade de vida dos pacientes⁴.

As explicações na literatura para tal fenômeno sugerem que possa se tratar de um processo inflamatório das artérias cerebrais, desencadeado pela irritação química das meninges pela presença de sangue no espaço subaracnóideo^{3,5}, ou ainda por mudanças na pressão intracraniana⁶.

Dentre as medidas adotadas na prática clínica, destacam-se os tratamentos farmacológicos, como o uso de: anti-inflamatórios não esteroidais (AINE's), opioides, associação entre acetaminofeno, butalbital e cafeína, gabapentina, dexametasona e magnésio. Para além destes relatos, temos ainda o uso de ervas medicinais chinesas e a prática de acupuntura. Nesse sentido, o objetivo da presente revisão narrativa da literatura é reunir os achados recentes sobre o tratamento da cefaleia pós-HSA e discutir os principais achados.

Métodos.

O estudo se trata de uma revisão narrativa da literatura, com o objetivo de sintetizar as considerações mais recentes acerca do manejo da cefaleia entre pacientes que tiveram HSA, para tanto, foi realizada uma pesquisa bibliográfica na base de dados MEDLINE/PubMed a qual identificou a partir dos termos: "hemorragia subaracnóidea", "cefaleia", "tratamento" e "analgesia". A busca retornou 908 artigos na base de dados, os quais foram avaliados de acordo com título, resumo, e após selecionados, os artigos foram lidos na íntegra. Ao fim do processo de seleção, restaram 16 artigos.

De acordo com o tema proposto, os critérios de inclusão foram: artigos publicados com texto-completo disponível na base de dados, bem como os publicados em qualquer idioma e ano. Foram desconsiderados os artigos que não abordaram a temática sobre tratamento da cefaleia em pacientes com HSA, bem como publicações em anais de congresso, cartas ao editor, capítulos de livros e artigos não revisados por pares. Ao final da seleção, as referências de cada artigo foram analisadas para avaliar a adição de estudos adicionais.

Discussão

O tratamento da cefaleia é reconhecidamente difícil pós-HSA¹, sendo o seu manejo farmacológico bastante limitado⁷. Sabe-se que, a cefaleia intensa acomete mais de 90% dos pacientes com HSA durante o período de hospitalização², e pode ser classificada como persistente caso diagnosticada diante da continuidade do quadro por mais de três meses após realizada intervenção para tratamento definitivo da HSA⁸. A literatura é escassa no que se refere ao tratamento da cefaleia pós-HSA, o que eventualmente leva a uma

variedade de abordagens clínicas⁵. Nesse sentido, faz-se urgente a necessidade de estudos que melhor elucidem os mecanismos patofisiológicos e psicopatológicos e desenvolver medidas preventivas e terapêuticas que respectivamente diminuam a incidência de cefaleia e tratem-na no pós-HSA^{2,9}. Na prática clínica, os neurocirurgiões devem estar atentos à possibilidade de o paciente apresentar cefaleia pós intervenção cirúrgica, assim como informar o paciente e seus familiares sobre essa possibilidade⁸.

De acordo com as diretrizes de manejo da HSA e aneurismas intracerebrais, da *European Stroke Organization* a cefaleia pode ser manejada através do uso de analgésicos leves, tais como o acetaminofeno¹⁰. Além disso, ressaltam que, na prática, muitas vezes a dor severa faz com que haja a necessidade de realizar a administração de opioides. Morad et al.¹¹, realizaram um estudo do tipo coorte no qual notaram que a dor severa pós- HSA, especialmente a cefaleia, persiste em diversos pacientes e é pobremente controlada pelas terapias analgésicas, incluindo as que envolvem o uso de opioides e acetaminofeno, que contrapõem em parte o proposto anteriormente.

Quanto a sua fisiopatologia, temos que suas possíveis causas envolvem: inflamação das artérias cerebrais, irritação química das meninges pela presença de sangue no espaço subaracnóideo^{3,5} e mudanças na pressão intracraniana⁶. No entanto, sua persistência pós-HSA segue pobremente elucidada e categorizada na literatura³, e representa uma causa importante de sofrimento e morbidade para muitos pacientes⁴, implicando na redução na qualidade de vida, podendo aumentar a fadiga, distúrbios de sono, disfunções cognitivas e níveis de ansiedade e estresse acentuados⁹.

Tal condição pode persistir por anos, caso o tratamento não seja adequado⁷, como observado por Huckhagel et al.⁹, em que boa parte dos pacientes com HSA sofreram de cefaleia por um longo período, inclusive durante as atividades diárias. O fato da cefaleia isoladamente não constituir um diagnóstico, e sim um sintoma, demanda ainda mais investigação¹², o que porventura pode contribuir na tomada de medidas terapêuticas mais eficazes. Sabe-se que, a terapêutica adotada mais comumente envolve o uso de opioides⁴, os quais possuem seus potenciais terapêuticos, porém por conta dos seus efeitos sedativos e de dependência não permitem que seu uso seja adotado de maneira indiscriminada⁶.

Magalhães et al.¹³, constataram a partir de uma coorte prospectiva de 101 pacientes que o risco de cefaleia é maior entre os pacientes que foram submetidos à craniotomia quando comparados aos pacientes que passaram por embolização dos aneurismas intracranianos, além disso, a presença de ansiedade foi considerada pelos autores como um fator de risco para a persistência da cefaleia por mais de três meses após intervenção terapêutica adotada. Hong et al.¹⁴, observaram que a melhora da cefaleia entre os pacientes com HSA tendeu a acontecer nos pacientes que foram tratados com microcirurgia ou tratamento endovascular, assim como entre os que não tinham história pregressa de acidente vascular cerebral (AVC) e cefaleia tratada com medicamentos em concordância com as considerações de Magalhães et al.¹³.

Medidas farmacológicas

Dietzel et al.⁷, concluíram em seu trabalho que o fato do tratamento farmacológico da cefaleia pós-HSA apresentar-se bastante limitado, discutindo ao longo do seu artigo os efeitos do tratamento com base em acupuntura. As medidas de intervenção avaliadas nos trabalhos incluídos nessa revisão foram: uso de AINE's, opioides, associação entre acetaminofeno, butalbital e cafeína, gabapentina, dexametasona e magnésio. Para além destes relatos, temos ainda o uso de ervas medicinais chinesas e a prática de acupuntura.

O uso de AINE's apresenta-se como útil no manejo da cefaleia em pacientes que passaram por embolização ou clipagem de aneurismas⁶, porém possuem efeito transitório sobre a cefaleia e seu uso prolongado pode induzi-la por excesso de uso⁸. Os AINE's podem ainda aumentar o risco de sangramento pós-HSA⁶, especialmente por meio da inibição da agregação plaquetária⁵. No estudo conduzido por Hile & Cook⁶, foi utilizado o ibuprofeno e ele não mostrou redução na escala de dor entre os pacientes avaliados, os autores pontuaram ainda que o uso de cetorolaco de trometamina não deve ser recomendado para um uso para além de cinco dias, em razão dos efeitos colaterais hepáticos e gastrointestinais. A dexametasona, assim como todos os corticosteroides, além de não ter demonstrado em estudo⁶, uma redução significativa na escala de dor dos pacientes, está associado à uma série de efeitos adversos⁵.

O uso de opioides representa a terapêutica mais adotada comumente⁴, contudo, podem causar sedação⁵ e em alguns casos dependência⁶. A sedação, por sua vez, pode confundir o exame neurológico destes pacientes, o que

configura um problema ainda maior nos pacientes que necessitam de monitoramento para detecção de vasoespasma cerebral^{5,6}, devendo desse modo estar reservados para tratamento da cefaleia refrataria aos tratamentos, por conta dos seus efeitos adversos⁶. Entre os opioides abordados nos estudos selecionados, foram citados: hidrocodona⁶, oxicodona⁶ e tramadol⁵. Viswanathan et al.², concluíram que o consumo de opioides durante a hospitalização não diminuiu no decorrer do tempo, em contraste às prescrições durante a alta, pelo mau controle da cefaleia pós procedimento. Terakado et al.¹ observaram em seu estudo que o uso de fentanil após a cirurgia de clipagem do aneurisma pode diminuir a cefaleia e apresenta poucos efeitos adversos. Ainda concluíram que a sensibilidade para fentanil varia entre os indivíduos, representando uma limitação ao estudo.

Um estudo de coorte retrospectivo na Universidade de Kentucky⁶ com pacientes admitidos com HSA aneurismática em maiores de 18 anos que receberam analgésicos para tratamento da cefaleia, com permanência no hospital maior ou igual a três dias avaliou a eficácia das medicações utilizando o escore de dor (0-10) duas horas após administração da medicação e pôde observar que a hidrocodona não mostrou significativa redução na escala de dor, enquanto que a oxicodona foi a única medicação que apresentou aumento na escala de dor, porém não houve significância estatística. Em outro estudo retrospectivo⁵ pôde-se constatar que o uso do tramadol é capaz de reduzir o limiar de convulsão nos pacientes, sem mais considerações sobre seu potencial analgésico.

Swope et al.⁵, constataram a partir de um estudo do tipo coorte que o Fioricet (acetaminofeno, cafeína e butalbital) foi inefetivo no tratamento da cefaleia nos pacientes com HSA, além disso, a associação de tais agentes pode levar a uma série de efeitos adversos e sua duração e efeito é variável. Fármacos como acetaminofeno, butalbital e cafeína podem causar vasoconstrição dos vasos cerebrais o que pode ser bastante grave entre pacientes com risco de vasoespasma cerebral⁶. Apesar de tais riscos, essa terapia combinada foi a segunda que obteve a maior redução na escala de dor no estudo de Hile & Cook⁶, além disso, o acetaminofeno isoladamente não demonstrou redução na escala de dor, assim como a gabapentina. A cafeína possui meia vida curta e promove vasoconstrição cerebral, já o butalbital promove sedação e tem prolongado tempo de meia vida⁵. Importante ainda é que a interrupção do uso dessa combinação pode ser responsável por provocar uma cefaleia de rebote⁶.

Dorhout Mees et al.¹⁵, em um estudo de coorte, avaliaram os impactos do tratamento com uso de magnésio e concluíram que os pacientes com HSA que tinham níveis elevados de magnésio sérico necessitaram menos de tratamento com opioides sintéticos que os pacientes com níveis normais de magnésio. Em outro trabalho⁶, a terapia analgésica com o uso de magnésio obteve a maior redução na escala de dor, seguido do acetaminofeno/butalbital/cafeína, cetorolaco de trometamina e acetaminofeno associado à codeína. Apesar desse resultado positivo, os autores ressaltaram o fato de ainda não poder ser considerado definitivo, tendo em vista o desenho do estudo e o pequeno grupo amostral. Dorhout Mees et al.¹⁵, concluíram que os pacientes com altas concentrações sanguíneas de magnésio, relataram cefaleias menos intensas. Lembrar que a administração de magnésio pode causar hipotensão, caso seja realizada de maneira rápida⁵.

Ao contrário dos resultados obtidos no estudo de Hile & Cook⁶, um estudo clínico randomizado e controlado¹⁶ investigou a segurança e tolerabilidade da gabapentina, e pôde concluir que ela aparenta ser segura e tolerável para pacientes com HSA no manejo da cefaleia e de meningismos. Porém, ambos necessitam de mais estudos para evidenciar os efeitos dessa medicação no tratamento da cefaleia.

Shibata et al.⁸, relataram o caso de uma paciente que apresentou quadro de cefaleia após realização de craniectomia para tratar espasmo facial. A paciente obteve melhora da cefaleia após prescrição de Vaccinia virus (Neurotropin) e *Kakkonto* (erva medicinal chinesa), esta última foi substituída posteriormente por *Saireito* (outra erva medicinal chinesa) e apresentou resposta positiva no tratamento da cefaleia.

Conclusões

A cefaleia é um sintoma bastante comum nos pacientes com HSA, não sendo somente um dos sinais de alarme para a possibilidade da presença hemorragia, como também uma queixa presente no período intra-hospitalar e relatado em pacientes após a alta hospitalar. Representa importante causa de morbidade, e tem implicações graves na qualidade de vida desses pacientes. Baseado nesses achados e no fato de que a literatura é escassa no que se refere ao tratamento da cefaleia persistente pós-HSA, torna-se de extrema necessidade a investigação da fisiopatologia desse sintoma, bem como o desenvolvimento de

mais estudos na tentativa de determinar um algoritmo de tratamento a ser seguido.

Referencias

1. Terakado T, Nakai Y, Ikeda G, et al. Effectiveness of Low-Dose Intravenous Fentanyl for Postoperative Headache Management After Neck Clipping of Ruptured Intracranial Aneurysms. *World Neurosurg.* 2020;134:e339-e345. doi:10.1016/j.wneu.2019.10.062
2. Viswanathan V, Lucke-Wold B, Jones C, et al. Change in opioid and analgesic use for headaches after aneurysmal subarachnoid hemorrhage over time. *Neurochirurgie.* Published online 2021. doi:https://doi.org/10.1016/j.neuchi.2021.03.006
3. Glisic BEK, Gardiner L, Josti L, et al. Inadequacy of Headache Management after Subarachnoid Hemorrhage. *Am J Crit Care.* 2016;25(2):136-143.
4. Dhakal LP, Hodge DO, Nagal J, et al. Safety and Tolerability of Gabapentin for Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage (SAH) Headache and Meningismus. *Neurocrit Care.* 2015;22(3):414-421. doi:10.1007/s12028-014-0086-5
5. Swope R, Glover K, Gokun Y, Fraser JF, Cook AM. Evaluation of headache severity after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Interdiscip Neurosurg Adv Tech Case Manag.* 2014;1(4):119-122. doi:10.1016/j.inat.2014.07.003
6. Hile GB, Cook AM. Treatment of headache in aneurysmal subarachnoid hemorrhage: Multimodal approach. *Interdiscip Neurosurg Adv Tech Case Manag.* 2020;22(August):100857. doi:10.1016/j.inat.2020.100857
7. Dietzel J, Eck T, Usichenko T. Treating Therapy-Resistant Headache After Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage with Acupuncture. *Neurocrit Care.* 2019;31(2):434-438. doi:10.1007/s12028-019-00718-3
8. Shibata Y. Persistent post-craniotomy headache: A three-case series. *Interdiscip Neurosurg Adv Tech Case Manag.* 2020;19(October 2019):100598. doi:10.1016/j.inat.2019.100598
9. Huckhagel T, Klinger R, Schmidt NO, Regelsberger J, Westphal M, Czorlich P. The burden of headache following aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a

prospective single-center cross-sectional analysis. *Acta Neurochir (Wien)*. 2020;162(4):893-903. doi:10.1007/s00701-020-04235-7

10. Steiner T, Juvela S, Unterberg A, Jung C, Forsting M, Rinkel G. European stroke organization guidelines for the management of intracranial aneurysms and subarachnoid haemorrhage. *Cerebrovasc Dis*. 2013;35(2):93-112. doi:10.1159/000346087

11. Morad AH, Tamargo RJ, Gottschalk A. The Longitudinal Course of Pain and Analgesic Therapy Following Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: A Cohort Study. *Headache*. 2016;56(10):1617-1625. doi:10.1111/head.12908

12. Chinthapalli K, Logan AM, Raj R, Nirmalananthan N. Assessment of acute headache in adults - what the general physician needs to know. *Clin Med J R Coll Physicians London*. 2018;18(5):422-427. doi:10.7861/clinmedicine.18-5-422

13. Magalhães JE, Azevedo-Filho HRC, Rocha-Filho PAS. The risk of headache attributed to surgical treatment of intracranial aneurysms: A cohort study. *Headache*. 2013;53(10):1613-1623. doi:10.1111/head.12165

14. Hong CK, Joo JY, Kim YB, et al. The Course of Headache in Patients with Moderate-to-Severe Headache Due to Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: A Retrospective Cross-Sectional Study. *Headache*. 2015;55(7):992-999. doi:10.1111/head.12612

15. Dorhout Mees SM, Bertens D, Van Der Worp HB, Rinkel GJE, Van Den Bergh WM. Magnesium and headache after aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2010;81(5):490-493. doi:10.1136/jnnp.2009.181404

16. Dhakal LP, Turnbull MT, Jackson DA, et al. Safety, Tolerability, and Efficacy of Pain Reduction by Gabapentin for Acute Headache and Meningismus After Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: A Pilot Study. *Front Neurol*. 2020;11(July):1-8. doi:10.3389/fneur.2020.00744