

Napoleão III e o sexto nervo

Napoleon III and the sixth nerve

Maurice Vincent

Professor adjunto, Departamento de Neurologia da Faculdade de Medicina da UFRJ
Serviço de Neurologia do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho – UFRJ – Rio de Janeiro-RJ

Vincent M. Napoleão III e o sexto nervo. *Migrêneas cefaléias* 2008;11(1):42-46

Em 1859 travou-se na Itália a guerra Austro-Piamontesa, entre a França de Napoleão III, aliada ao Reino da Sardenha, e o Império Austríaco, que só terminaria com o Tratado de Zurique, no dia 10 de novembro. Mas, e o nervo abducente, o que tem a ver com isso? Bem, diretamente, nada. No máximo, Napoleão III aparenta sofrer de síndrome de Horner à direita (Figura). Ocorre que nem só uma guerra presenciou a Itália naquele ano. Giuseppe Conte Gradenigo nasceu no dia

29 de setembro de 1859, em Veneza. Aconselhado por seu pai, o também médico Pietro Conte Gradenigo, Giuseppe interessou-se pela otologia, e acabaria por descrever em 1907 a condição que tornou popular o seu nome.¹ A síndrome de Gradenigo envolve otorrêia e paralisia do nervo abducente, juntamente com dor no território do primeiro ramo do nervo trigêmeo. Associada a acometimentos inflamatórios do ouvido interno, mastóide e/ou seios paranasais, relaciona-se esta síndrome à tríade de Gradenigo, caracterizada por otite, dor e paralisia do sexto nervo. O assunto foi motivo de publicação recente por Tornabene e Vilke.² É condição relativamente rara, sendo poucas as séries disponíveis, e nem sempre ocorre de forma completa. Dos 57 casos originais descritos por Gradenigo, menos da metade apresentava a tríade clássica. O surgimento de diplopia com paralisia do abducente e cefaléia, mesmo sem secreção aparente, deve chamar a atenção para esta possibilidade diagnóstica. A



Napoleão III

ressonância magnética é a investigação de escolha e deve ser realizada em todos os casos.

Mas afinal: as cefaléias são um assunto importante? Certamente, mesmo antes dos tempos de Napoleão III, mas nunca tiveram o reconhecimento merecido. As evidências mostram que o assunto é muito importante. Na sua revisão epidemiológica, Jensen e Stovner chamam novamente a nossa atenção para os aspectos mais relevantes desta que é uma das queixas mais frequentes da humanidade.³ As cefaléias ainda são subestimadas, casos ainda são subdiagnosticados e subtratados. De fato, cefaléia é um problema que atinge 47% da humanidade. Entre estas, 10% são enxaquecas, 38% cefaléias do tipo tensão e 3% são cefaléias crônicas. Os números quanto à prevalência da enxaqueca variam de acordo com a região do mundo estudada. Pode ser de 3% em alguns países da África ou atingir 24,6% na Itália. Claro que diferenças metodológicas contam, mas cultura e hábitos certamente desempenham algum papel para justificar a discrepância. A incidência de enxaqueca na Dinamarca é de 8,1 por 1.000 pessoas/ano (homem:mulher=1:6). Para a cefaléia do tipo tensão, os números são 14,2 por 1.000 (1:3). Já na cefaléia em salvas, os valores estão entre 2,5 a 9,8 por 100.000, mas há menos dados disponíveis. Os prejuízos também foram revisados pelos autores. Os 22 milhões de enxaquecosos nos EUA provocam um custo anual total de 14,4 bilhões de dólares, sendo 13,3 bilhões referentes a custos indiretos. Do total, 80% são provocados por mulheres. A incapacitação é significativa para os pacientes com enxaqueca. Cerca de 300 mil ficam na cama por 24 horas nos EUA. De acordo com a OMS, a enxaqueca ocupa o 19º lugar como maior causa de incapacidade entre mulheres de 15-44 anos. Quanto ao *follow-up*, entre 73 crianças seguidas por 40 anos, mais de 50% tinham ainda enxaqueca aos 50 anos. Em suma, cefaléias estão longe, mas muito longe de ser apenas um problema banal.

A síndrome de Hughes é de fundamental importância

para o médico que lida com cefaléias. Edwards e o próprio Hughes revêem o assunto 25 anos depois da sua descrição.⁴ A síndrome, também conhecida como síndrome do anticorpo antifosfolípídeo (SAAF), foi descrita em 1983, sendo os primeiros casos identificados na Jamaica em 1975. O primeiro simpósio internacional sobre a doença ocorreu já em 1984. A SAAF é determinada geneticamente, ligada ao haplótipo "lúpico" HLA B8, DR3, C4-0. Sua epidemiologia não é completamente conhecida, mas o perfil pode ser diferente do lúpus, cuja ocorrência, ao contrário da SAAF, é maior em afro-caribenhos e asiáticos quando comparada a caucasianos. Entre pacientes com AVC, espera-se uma prevalência de SAAF de 6,8%, ou de 20% no caso de AVC abaixo dos 45 anos de idade. Existem critérios internacionais para o diagnóstico da doença, que pode provocar desordens cognitivas, convulsões ou até mesmo distúrbios do movimento como tiques, atetose ou parkinsonismo. A cefaléia, sobretudo enxaqueca, ocorre muito freqüentemente na SAAF, sendo a sua manifestação mais comum e importante. A dor de cabeça geralmente ocorre na infância, desaparece por longo período, para depois retornar na quarta ou quinta década. O uso de anticoagulantes nestes pacientes muito freqüentemente elimina a cefaléia. Devemos ter especial atenção para a possibilidade de SAAF em parte substancial de nossos pacientes. Provavelmente a condição é subdiagnosticada.

Uma das mais interessantes dores faciais é a neuralgia do supra-orbitário.⁵ Talvez seja mais comum do que se imagina, com causa pós-traumática na maioria das vezes. O nervo supra-orbitário pode sofrer estrangulamento (*entrapment*), a exemplo de outras neuropatias de mesmo mecanismo em outras regiões do organismo. A dor localiza-se na região de distribuição do nervo afetado e piora à dígito-pressão, melhorando com o bloqueio anestésico. A estimulação tem sido utilizada para tratar afecções em outros nervos periféricos, como o nervo occipital, dor facial pós-traumática e neuralgia pós-herpética. Amin e colaboradores mostram a estimulação elétrica como uma nova possibilidade terapêutica contra a neuralgia do supra-orbitário.⁶ Inicialmente, 16 pacientes foram testados, e em 10 o dispositivo de estimulação foi implantado definitivamente. A Escala Visual Analógica de dor para estes 10 pacientes era inicialmente de $7,8 \pm 1,20$, caindo para $1,61 \pm 1,36$ depois de cinco a sete dias de estimulação, com manutenção do benefício nas trinta semanas avaliadas após o procedimento. Como complicações, os autores tiveram 20% de infecção superficial. Em estudos não controlados como este, o efeito é difícil de avaliar com precisão, mas a possibilidade parece ser atrativa para casos particularmente difíceis.

A propósito, Jasper e Hayek publicaram extensa e excelente revisão sobre estimulação do nervo occipital para tratamento de diferentes cefaléias.⁷ O problema em rever estes estudos em conjunto está nas disparidades quanto à definição diagnóstica entre os pacientes estudados, incluindo, por exemplo, "enxaqueca transformada" ou "cefaléias occipitais", termos que trazem seguramente um grau razoável de imprecisão. De qualquer forma, a redução das dores

foi avaliada como atingindo 70% a 100% dos pacientes. Dentre os 813 artigos levantados pela metodologia sistemática de revisão empregada pelos autores, 13 foram considerados relevantes. O número total de pacientes nos estudos prospectivos considerados em conjunto foi 83. Em seis, o diagnóstico era *occipital neuralgia*, em um era *C2 mediated headache*, em três os diagnósticos foram respectivamente *migraine*, *transformed migraine* e *cervicogenic headache*. O efeito variou entre os vários trabalhos, mas houve uma tendência à redução dos sintomas. Três trabalhos foram realizados em pacientes com cefaléia em salvas/hemicrânia contínua. Penso que, analisando os resultados disponíveis, é provável que a técnica seja adequada em muitos pacientes. Entretanto, entender os mecanismos pelos quais a dor é vencida e definir, por meio de análise mais cuidadosa e diagnóstico mais preciso, o real efeito destes implantes são os desafios que ora se impõem. Assim, poderemos, no futuro, definir melhor a indicação caso a caso, com precisão prognóstica muito mais confiável.

Além dos nervos superficiais, todos nós acompanhamos o desenvolvimento das técnicas de estimulação profunda (DBS) para pacientes com cefaléia em salvas.⁸⁻¹⁰ Um novo trabalho, produzido por Bartsch e colaboradores, apresenta o resultado da estimulação hipotalâmica posterior em seis pacientes.¹¹ Metade dos indivíduos ficou assintomática após o implante (*follow-up*: 17 meses). Não houve efeitos adversos sérios. Esta alternativa pode ser considerada em casos especiais, intratáveis, sendo esta uma série que aumenta ainda mais a experiência mundial no assunto.

O tratamento das cefaléias primárias envolve primordialmente o uso de medicamentos. Nada se mostrou comprovadamente mais eficiente do que o tratamento medicamentoso bem feito. É comum que pacientes enxaquecosos ainda sejam tratados com medicamentos ineficazes, como, por exemplo, a carbamazepina ou a hidantoína. Silberstein e colaboradores estudaram o efeito da oxcarbazepina (até 1.200 mg/dia) como profilático anti-enxaquecoso. Oitenta e cinco pacientes foram randomizados neste estudo duplo-cego e multicêntrico. Não houve diferença entre a oxcarbazepina e o placebo no que se refere ao número de ataques de enxaqueca ($p=0,2274$). Chamo a atenção para o fato de apenas dois anticonvulsivantes apresentarem efeito anti-enxaquecoso contando com larga experiência clínica mundial: o valproato e o topiramato. As evidências de efeitos anti-enxaquecosos envolvendo outros medicamentos desta categoria são muito menos robustas.

Aliás, mais um interessante estudo envolvendo o topiramato acaba de ser publicado. A capacidade deste composto em alterar a excitabilidade cortical foi avaliada por Artemenko e colaboradores por intermédio de estimulação magnética transcraniana (TMS).¹² Trinta e seis pacientes com enxaqueca havia pelo menos seis meses foram incluídos no estudo prospectivo, não-randomizado e aberto. A dose de topiramato foi de 100 mg por cinco semanas após incrementos semanais sucessivos de 25 mg. A TMS foi empregada no córtex visual, indagando-se aos pacientes quais eram as suas experiências visuais. A estimulação ini-

cial era de 30%, com aumentos sucessivos de 5%, determinando-se o ponto a partir do qual havia fosfenos. Os potenciais evocados motores também foram avaliados. A frequência mensal caiu de $12,0 \pm 1,3$ para $8,9 \pm 3,2$ crises no primeiro mês ($p < 0,001$). O limiar para fosfenos subiu de $58,9 \pm 11,1$ para $71,2 \pm 11,2$ ($p < 0,05$). Os limiares motores antes e depois do tratamento nos hemisférios direito e esquerdo também subiram, de $43,8 \pm 7,5$ para $47,7 \pm 9,2$ e de $43,4 \pm 7,0$ para $47,2 \pm 9,6$, respectivamente ($p < 0,05$ em ambos os casos). Em um estudo anterior, Mulleners e colaboradores encontraram aumento do limiar para fosfenos após o uso de topiramato apenas em pacientes com enxaqueca com aura,¹³ diferentemente do encontrado no estudo de Artemenko. Se analisarmos os dados fisiopatológicos disponíveis, é mais provável que enxaquecas com e sem aura sejam, de fato, a mesma doença com fenótipos distintos, o que está mais de acordo com o trabalho de Artemenko. Diferenças metodológicas devem ser a justificativa para os resultados aparentemente conflitantes. O topiramato interfere com o transporte de vários íons, como sódio, potássio e cálcio,¹⁴ alterando a excitabilidade cortical, o que está de acordo com a inibição do limiar para depressão alastrante.¹⁵ A pergunta é: será que poderemos utilizar a TMS como estimativa para o efeito profilático dos medicamentos anti-enxaquecosos?

Raskin cunhou o termo *hypnic headache* em 1988,¹⁶ sendo o assunto recentemente revisto por Liang e colaboradores.¹⁷ Trata-se de uma cefaléia rara, com cerca de 90 casos descritos até hoje, algo como 0,07% das cefaléias em geral. Estes autores reviram seus 6.106 pacientes com cefaléia e encontraram 17 com cefaléia hipócnica. A idade média foi de $69,6 \pm 9,7$ anos (faixa: 54-81), com nove homens para cada oito mulheres, e 70,6% disseram que são acordados em uma hora específica pela dor de cabeça, geralmente entre meia-noite e 3 horas da manhã. Em 64,7%, a duração da dor variou de 15 a 30 minutos. Para 82,3%, a dor foi bilateral. Estudos polissonográficos foram realizados em 64,7% dos casos. Em 42%, a dor ocorreu em períodos não-REM, em 28,6% na fase REM e nos outros 28,6% em qualquer período. Oitenta e dois por cento tiveram melhora com o uso do lítio em doses de 300 ou 600 mg (se necessário) ao deitar. Esta condição deve ser lembrada em casos de cefaléia com ocorrência exclusivamente noturna, sendo o lítio uma boa opção para o seu tratamento.

O nome, convenhamos, é muito ruim, seja em que língua for: "cefaléia em trovoadas" ou *thunderclap headache*. Deveríamos chamar, talvez, de CSI (cefaléia súbita e intensa), ou algo parecido. Vale a pena citar três trabalhos dentro do tema, recentemente impressos, discutindo os prós e os contras quanto à complementação da investigação complementar após tomografia e punção lombar normais.¹⁸⁻²⁰ Moussouttas e Mayer argumentam que nenhuma estratégia extra é necessária, pois a sensibilidade e especificidade destes dois procedimentos são suficientes. Savitz e Edlow sustentam que outros exames são necessários para se identificar, por exemplo, síndrome de Call-Fleming, apoplexia hipofisária e infarto cerebelar, entre outras condições. Parece que a con-

clusão, pelo bom senso, é: havendo possibilidade, investigue-se, além da TC e da punção lombar, com ressonância, angiressonância e angiotomografia, pois há doenças que só poderão ser identificadas por estes métodos.

John Fothergill (1712-1780), o médico inglês que cunhou o termo "espectro de fortificação" referindo-se ao típico zigzague luminoso que caracteriza a aura enxaquecosa visual, morreu 28 anos antes de Napoleão III nascer. Ele descreveu a neuralgia do trigêmeo (neuralgia de Fothergill) e sugeriu, em 1744, a respiração boca-a-boca "para ressuscitar os aparentemente mortos". Foi também o pioneiro na descrição da *angina pectoris*. Portanto, a ligação entre a cefaléia e o infarto, pelo menos no que concerne a Fothergill, tem mais de 200 anos. Menos frequente, porém, é a cefaléia anginosa, ou *headache angina*.^{21,22} Wang e Lin relatam o caso de um paciente com infarto do miocárdio inferior que chegou à emergência queixando-se de intensa cefaléia, evoluindo para choque cardiogênico secundário a fibrilação ventricular.²³ A paciente, de 81 anos, relatou ser aquela "a pior cefaléia da sua vida", ao estilo da queixa típica da hemorragia subaracnóidea. A dor havia iniciado uma semana antes do seu atendimento na emergência. Não havia sangue à tomografia computadorizada de crânio. Amendo e colaboradores sugerem o infarto do miocárdio como possibilidade diagnóstica em idosos que se apresentem à emergência com cefaléia aguda recente.²⁴ Os mecanismos desta cefaléia anginosa ainda são obscuros.

Ainda hoje pela manhã discutimos na nossa enfermaria a possibilidade de arterite de células gigantes (ACG) em um senhor de 52 anos pós-transplantado hepático com acometimento do III nervo à esquerda e artérias temporais dilatadas. Importante, entre outras razões, pelo risco potencial de amaurose, a ACG, antiga arterite temporal, deve sempre estar presente entre as possibilidades diagnósticas em pacientes acima de 50 anos de idade, sendo a vasculite sistêmica mais comum (20 por 100 mil acima dos 50 anos, com pico entre 70-80 anos e duas vezes mais comum na mulher).

A revisão de Cantini e colaboradores é a mais recente publicada.²⁵ Trata-se de uma vasculite granulomatosa inflamatória idiopática típica do idoso. As artérias acometidas preferencialmente são os ramos craniais que partem do arco aórtico. Em 10%-15% dos casos, as artérias subclávia e axilar se tornam estenosadas, com claudicação no membro superior. A primeira referência é atribuída a Hutchinson, em 1890, tendo Horton descrito o aspecto granulomatoso da artéria temporal. A associação com polimialgia reumática (PMR) é admitida deste os anos 60 em 40-60% dos casos de ACG. A doença está associada ao alelo HLA-DRB1*04, mas sua etiologia é desconhecida. A ocorrência de sazonalidade, com picos a cada sete anos, faz suspeitar de elementos ambientais. De fato, foram propostas associações entre a ACG e epidemias de *Mycoplasma pneumoniae*, parvovírus B19 e *Chlamydia pneumoniae*, além de aumento de anticorpos a adenovírus e vírus sincicial respiratório. Estas possibilidades ainda carecem de comprovação mais convincente. De acordo com Weyand e Goronzy,²⁶⁻²⁸ a doença

surge quando um antígeno desconhecido é reconhecido por células T que chegam à adventícia da artéria oriundas dos *vasa nervorum*. A ativação de células T CD4+ leva à produção de interferon gama com diferenciação e migração de macrófagos e formação de células gigantes e granulomas. Os sintomas são reflexo do processo inflamatório, por um lado, e da isquemia, por outro. Metade dos pacientes apresenta sintomas sistêmicos como febre, anorexia ou emagrecimento. A cefaléia é o sintoma mais comum, na maioria das vezes temporal, mas pode ser occipital ou difusa. O exame mostra artérias dilatadas, endurecidas, sensíveis ao toque, podendo também haver hipersensibilidade do couro cabeludo. A claudicação da mandíbula surge em 40% dos casos. Em 20%-25% dos pacientes existem sintomas visuais, com perda visual em mais de 20%. Se não tratada, a amaurose no segundo olho geralmente surge entre 1-2 semanas após a perda visual no primeiro olho. Sintomas neurológicos podem surgir em até 30%, incluindo alterações dos nervos periféricos. Grandes artérias extracranianas são acometidas em 10%-15% dos casos. A VHS e a proteína C reativa (PCR) geralmente estão elevadas, a primeira acima de 50, mas uma VHS normal não é uma situação rara. Em 15%, a doença se apresenta como febre de origem obscura. Além do laboratório e da biópsia, ajudam no diagnóstico o duplex colorido (halo negro ao redor do lúmen ao ultra-som) e a ressonância magnética de alto campo. Os corticóides são a medicação de escolha, devendo ser a dose inicial de 40-60mg (prednisona) para um adulto. O tratamento é longo, geralmente atingindo 1-2 anos, e a redução é orientada pela clínica e pelo laboratório (VHS e PCR).

Não posso terminar esta sessão "Você Leu?" sem alguns artigos finais: Uma boa revisão sobre PFO e enxaqueca,²⁹ motivo recente de discussão nesta sessão. O fechamento do forame foi discutido no *trial* MIST.³⁰ Não nos esqueçamos do efeito placebo: inclusive em crianças e adolescentes, este efeito é muito relevante entre enxaquecosos.³¹ Se não temos ainda um novo tratamento profilático contra a enxaqueca, medicamentos agudos têm surgido. O inibidor da ciclooxigenase-2 GW406381 parece ter tão bom efeito quanto o naproxeno.³² Um artigo parece sugerir que a acupuntura é eficiente no que se refere ao custo do tratamento contra enxaqueca.³³ Ocorre que não está computado o tempo de forma proporcional: o melhor tratamento é aquele no qual o paciente livra-se da doença e também do médico. Nem todos podem aceitar o número de horas de acupuntura e seu custo indireto, correspondente ao tempo perdido nas sessões de acupuntura, sobretudo se a hora de trabalho do paciente for comparativamente cara. Assim, ainda julgo que o custo pode eventualmente ser mais elevado do que o do tratamento convencional. A interessante revisão de Robertson e Morris mostra que não há evidência convincente de disfunção cervical na enxaqueca.³⁴ Este dado ajuda ainda mais a promover a síndrome de cefaléia cervicogênica como entidade distinta e independente.

À *bientôt j'espère, et bonne lecture.*

REFERÊNCIAS

1. Stephens D, Orzan E, Galletti Di San Cataldo F, Giuseppe Gradenigo and his contributions to audiology. *J Laryngol Otol.* 1997;111(5):418-23.
2. Tornabene S, Vilke GM. Gradenigo's Syndrome. *J Emerg Med.* 2008;23.[Epub ahead of print].
3. Jensen R, Stovner LJ. Epidemiology and comorbidity of headache. *Lancet Neurol.* 2008;7(4):354-61.
4. Edwards CJ, Hughes GR. Hughes syndrome (the antiphospholipid syndrome): 25 years old. *Mod Rheumatol.* 2008;18(2):119-24.
5. Sjaastad O, Stolt-Nielsen A, Pareja JA, Fredriksen TA, Vincent M. Supraorbital neuralgia. On the clinical manifestations and a possible therapeutic approach. *Headache.* 1999;39(3):204-12.
6. Amin S, Buvanendran A, Park KS, Kroin JS, Moric M. Peripheral nerve stimulator for the treatment of supraorbital neuralgia: a retrospective case series. *Cephalalgia.* 2008;28(4):355-9.
7. Jasper JF, Hayek SM. Implanted occipital nerve stimulators. *Pain Physician.* 2008;11(2):187-200.
8. Leone M. Deep brain stimulation in headache. *Lancet Neurol.* 2006;5(10):873-7.
9. Leone M, Franzini A, Felisati G, Mea E, Curone M, Tullo V, et al. Deep brain stimulation and cluster headache. *Neurol Sci.* 2005;26 Suppl 2:s138-9.
10. Leone M, Franzini A, Broggi G, Bussone G. Hypothalamic deep brain stimulation for intractable chronic cluster headache: a 3-year follow-up. *Neurol Sci.* 2003;24 Suppl 2:S143-5.
11. Bartsch T, Pinsker MO, Rasche D, Kinfe T, Hertel F, Diener HC, et al. Hypothalamic deep brain stimulation for cluster headache: experience from a new multicase series. *Cephalalgia.* 2008;28(3):285-95.
12. Artemenko AR, Kurenkov AL, Filatova EG, Nikitin SS, Kaube H, Katsarava Z. Effects of topiramate on migraine frequency and cortical excitability in patients with frequent migraine. *Cephalalgia.* 2008;28(3):203-8.
13. Mulleners WM, Chronicle EP, Vredevelde JW, Koehler PJ. Visual cortex excitability in migraine before and after valproate prophylaxis: a pilot study using TMS. *Eur J Neurol.* 2002;9(1):35-40.
14. Silberstein SD. Topiramate in migraine prevention. *Headache.* 2005;45 Suppl 1:S57-65.
15. Ayata C, Jin H, Kudo C, Dalkara T, Moskowitz MA. Suppression of cortical spreading depression in migraine prophylaxis. *Ann Neurol.* 2006;59(4):652-61.
16. Raskin NH. The hypnic headache syndrome. *Headache.* 1988;28(8):534-6.
17. Liang JF, Fuh JL, Yu HY, Hsu CY, Wang SJ. Clinical features, polysomnography and outcome in patients with hypnic headache. *Cephalalgia.* 2008;28(3):209-15.
18. Savitz SI, Edlow J. Thunderclap headache with normal CT and lumbar puncture: further investigations are unnecessary: for. *Stroke.* 2008;39(4):1392-3.
19. Moussouttas M, Mayer SA. Thunderclap headache with normal CT and lumbar puncture: further investigations are unnecessary: against. *Stroke.* 2008;39(4):1394-5.

20. Davis SM, Donnan GA. Thunderclap headache: CT and lumbar puncture but occasionally more! *Stroke*. 2008;39(4):1396.
21. Blacky RA, Rittelmeyer JT, Wallace MR. Headache angina. *Am J Cardiol*. 1987;60(8):730.
22. Takayanagi K, Fujito T, Morooka S, Takabatake Y, Nakamura Y. Headache angina with fatal outcome. *Jpn Heart J*. 1990;31(4):503-7.
23. Wang WW, Lin CS. Headache angina. *Am J Emerg Med*. 2008;26(3):387.e1-2.
24. Amendo MT, Brown BA, Kossow LB, Weinberg FM. Headache as the sole presentation of acute myocardial infarction in two elderly patients. *Am J Geriatr Cardiol*. 2001;10(2):100-1.
25. Cantini F, Niccoli L, Nannini C, Bertoni M, Salvarani C. Diagnosis and treatment of giant cell arteritis. *Drugs Aging*. 2008;25(4):281-97.
26. Weyand CM, Goronzy JJ. Arterial wall injury in giant cell arteritis. *Arthritis Rheum*. 1999;42(5):844-53.
27. Weyand CM, Goronzy JJ. Pathogenic principles in giant cell arteritis. *Int J Cardiol*. 2000;75 Suppl 1:S9-S15; discussion S17-9.
28. Weyand CM, Goronzy JJ. Giant-cell arteritis and polymyalgia rheumatica. *Ann Intern Med*. 2003;139(6):505-15.
29. Schwedt TJ, Demaerschalk BM, Dodick DW. Patent foramen ovale and migraine: a quantitative systematic review. *Cephalalgia*. 2008;28(5):531-40.
30. Dowson A, Mullen MJ, Peatfield R, Muir K, Khan AA, Wells C, et al. Migraine Intervention With STARFlex Technology (MIST) trial: a prospective, multicenter, double-blind, sham-controlled trial to evaluate the effectiveness of patent foramen ovale closure with STARFlex septal repair implant to resolve refractory migraine headache. *Circulation*. 2008;117(11):1397-404.
31. Fernandes R, Ferreira JJ, Sampaio C. The placebo response in studies of acute migraine. *J Pediatr* 2008;152(4):527-33.
32. Wentz AL, Jimenez TB, Dixon RM, Aurora SK, Gold M. A double-blind, randomized, placebo-controlled, single-dose study of the cyclooxygenase-2 inhibitor, GW406381, as a treatment for acute migraine. *Eur J Neurol*. 2008;15(4):420-427.
33. Witt CM, Reinhold T, Jena S, Brinkhaus B, Willich SN. Cost-effectiveness of acupuncture treatment in patients with headache. *Cephalalgia* 2008;28(4):334-345.
34. Robertson BA, Morris ME. The role of cervical dysfunction in migraine: a systematic review. *Cephalalgia* 2008; 28 (5) :474-83.

Endereço para correspondência

Dr. Maurice Vincent

Consultório Barra da Tijuca

Av. das Américas, 1155 sala 504

22631-000 – Rio de Janeiro, Brazil

Tel: (+55 21)2491-3678 - (+55 21)21119245;

Fax: (+55 21)24943648

Consultório Botafogo

Rua Sorocaba, 464 sala 302

22271-110 – Rio de Janeiro, Brazil

Tel.:/faxes: (21)2537-5562 e (21)2537-7638

www.vincent.med.br