



## Associação entre Epilepsia e Cefaleias

*Autores*

**Jhonathan Rodrigues Silva**

Orientador: Dr. Nícollas Nunes Rabelo

### RESUMO

A determinação da associação entre Enxaqueca e Epilepsia ainda não é clara, mesmo em diretrizes atuais como o ILAE(1) e o ICHD (2) ocorrem divergências na correlação dessas doenças devido a dificuldade de se estabelecer limites entre o que pode ser um fenômeno pré-ictal, ictal ou até mesmo pós- ictal no caso da Epilepsia. Da mesma forma, os sinais associados a uma Aura enxaquecosa são alvo de discussão em decorrência de sintomas variáveis e semelhança com sintomas Epilépticos.

As convulsões e crises epiléticas são classificadas de acordo com as diretrizes da Liga Internacional Contra a Epilepsia (ILAE), enquanto que, as Cefaleias são definidas a partir da Classificação Internacional das Cefaleias (ICHD). Até a II-ICHD alguns termos como a Migraepilepsia eram utilizados para determinar a associação entre o quadro de enxaqueca seguidos de episódios convulsivos. Esse termo, no entanto, não existia dentro da determinação do ILAE e mesmo dentro do ICHD existiam critérios rigorosos para diferenciar a Migraepilepsia de outros distúrbios semelhantes.

Atualmente os estudos sobre cefaleias, especialmente enxaqueca, e epilepsias ainda são limitados em relação a origem exata dessas patologias. No entanto a existência de semelhanças

fisiológicas entre essas doenças permite uma investigação mais criteriosa.

A Hiperexcitabilidade seguida da Depressão alastrante cortical é um dos principais pontos de encontro entre a epilepsia e cefaleias primárias. Já se sabe que, apesar de não ser o único, o peptídeo CGRP contribui para a cronologia de hiperexcitação seguida de Depressão Alastrante Cortical. A revisão da literatura evidenciou que apesar de essa fisiopatologia e mecanismo molecular de ativação ser semelhante a investigação a respeito do CGRP em humanos no caso da epilepsia ainda é desconhecida em relatos científicos bem como a necessidade de discussão em torno desse campo. Nesse sentido, alteração de canais iônicos, expressão de genes e desequilíbrio de neurotransmissores são três pontos de encontro que merecem uma análise criteriosa nesse trabalho.

### 1. INTRODUÇÃO

Epilepsia

Transtorno neurológico crônico constituído pela predisposição do indivíduo em apresentar crises convulsivas (crises epiléticas). Na Epilepsia eu tenho um desequilíbrio entre neurônios excitatórios e inibitórios o que leva a uma hiperestimulação neuronal de maneira focal ou generalizada tendo uma variação de sintomas (3).

O primeiro passo durante a análise de uma crise epilética e saber qual o seu

foco de ação e a partir daí determinar se é um caso de crise focal, generalizada ou de etiologia desconhecida. O diagnóstico de tipos de crises já conhecidos é feito com bases clínicas, corroborado pelas descargas no EEG. Existem diferentes etiologias para a epilepsia podendo ela ser: Genética, estrutural, iônica, infecciosa, metabólica, imune ou causa ainda inexplicada(1).

#### Enxaqueca

O mecanismo de algumas cefaleias primárias corresponde a uma hiperexcitação seguida de uma hiperexcitação que ocorrem sequencialmente tendo como fenômeno de rebote (depressão disseminada). Posso ter como fatores que predisõem a essa doença causas ambientais, genéticas ou secundárias a alguma patologia inicial. Normalmente o estímulo primário para a cefaleia gera uma hiper estimulação suficiente para resultar em um fluxo de íons que medeia a Depressão Alastrante Cortical(2).

Os estudos mais atuais fundamentam que a epilepsia possui uma relação estreita com a área Neocortical bem como as cefaleias(4). Além disso, a cronologia de hiperexcitação seguida por hipoexcitação cerebral é algo observado em ambas as doenças, mesmo que com intervalos diferentes (4,5).

## 2.METODOLOGIA

### *Estratégia de pesquisa na literatura e projeto de estudo.*

O trabalho foi direcionado seguindo as diretrizes do PRISMA, para a construção de uma revisão sistemática, foram utilizados os seguintes bancos de dados: PUBMED, Scielo, JAMA Network, Google Acadêmico e referências. Foram considerados artigos compreendidos em um período de 2002 a 2023 que discutiam a possibilidade de ligação fisiopatológica entre Cefaleias Primárias, especialmente Enxaqueca, e Epilepsia. As palavras chaves que direcionaram essa pesquisa incluem “Cefaleias Primárias”, “Epilepsia”, “Hiperexcitação Neocortical”, “Enxaqueca”, “Convulsão”, “Metanálise”, “Revisão Sistemática” e “Depressão alastrante”. Além

disso, foram utilizados livros de clínica e fisiologia médica, bem como diretrizes do ILAE e ICHD a fim de se ter uma compreensão mais assertiva sobre os diagnósticos e manifestações de epilepsia e cefaleia.

### *Critérios de inclusão*

Os critérios de inclusão foram: Considerou-se apenas artigos publicados entre 2002 e 2023 que apresentavam evidências qualitativas, quantitativas e associativas sobre a relação entre cefaleias primárias e epilepsia. Foram incluídos também estudos que iam contra a possibilidade de ligação entre as duas patologias a fim de se evitar vieses de seleção. Por fim, foram selecionados os artigos que estava em conformidade com as diretrizes mais atuais sobre cefaleia (ICHD) e sobre epilepsia (ILAE).

### *Critérios de exclusão*

Os critérios de exclusão foram: Foram descartados artigos que não estavam no período previamente estabelecido. Além disso, aqueles que se voltaram apenas para observações empíricas e que não estabeleciam dados concretos para construção desse trabalho. Os artigos que não estavam de acordo com diretrizes mais atuais por desatualização foram também desclassificados. Por fim, estudos que se voltaram apenas para a terapia farmacológica compartilhada entre as doenças também não foram suficientes devido a falta de exatidão no mecanismo de ação associado as duas doenças.

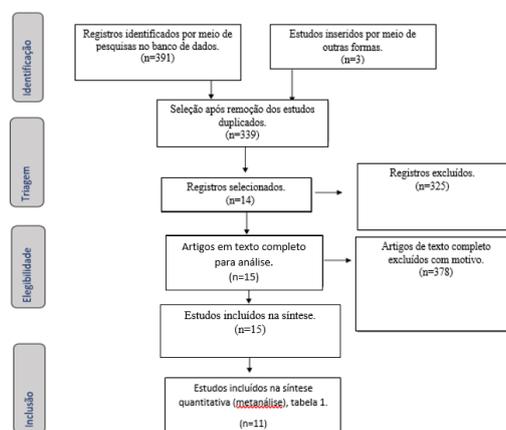


Figura 1. PRISMA Diagrama de fluxo da estratégia de busca de literatura, apresentando os processos de identificação, triagem, elegibilidade, inclusão e exclusão.

### **3.RESULTADOS**

Após a seleção foram classificados 14 artigos sendo que 1 artigo escrito em ucraniano teve que ser descartado devido a impossibilidade de se fazer o download e contato com o autor. Portanto ao final de toda seleção resultaram 13 artigos. Além disso, dentre os estudos inseridos por outras formas foi incluso as diretrizes da Liga Internacional Contra a Epilepsia (ILAE)(1) e a Classificação Internacional das Cefaleias (ICHD)(2).

Ao final foram selecionados 15 trabalhos com textos completos na etapa de registros selecionados. Os artigos que foram de encontro à ideia central foram totalizados em 12, sendo que 4 desses estudos apresentaram argumentos semelhantes que evidenciavam que tanto epilepsia quanto a cefaleia sofriam processos de hiperexcitação seguido de hipoexcitação. Ademais, dentre os artigos mencionados e os 8 restantes o desequilíbrio de neurotransmissores, canais iônicos e genes foram citados na grande maioria como ponto fisiopatológico em comum.

Foi encontrado 1 estudo que divergia do demais apresentados, como o produzido por Mc Tonini (6). Sugerindo que a prevalência de história familiar entre as duas doenças não permite concluir que existe uma ligação exata entre as patologias.

Foram encontradas evidências de compartilhamento de genes e manifestações clínicas como nos estudos realizados por Papetti L(5).e Gimeno-Ferrer(7) evidenciando que existe sim uma certa semelhança entre as duas comorbidades no restando assim analisar os estudos e pontos de vista para agora identificar a influência de uma sobre a outra. O artigo de Gimeno- Ferrer (7) não foi incluso na tabela devido a insuficiência de dados e ao estudo ser centralizado em experiências em animais.

*REVISTA DOS SEMINÁRIOS DE INICIAÇÃO CIENTÍFICA*  
*IV Seminário de Iniciação Científica da Faculdade Atenas Passos*

Estudos (2002-2023)

<b>Autor, ano e Referência.</b>	<b>Título do estudo</b>	<b>Grupo estudado/nº de pacientes</b>	<b>Pacientes com epilepsia e que apresentaram cefaleia.</b>	<b>Pacientes com cefaleia</b>	<b>Pacientes portadores de enxaqueca que também apresentam epilepsia.</b>	<b>Conclusões</b>
<b>Laura Papetti et. al. (2013) (5)</b>	Headache and epilepsy” —How are they connected?	Crianças/137 pacientes	11,7% (grupo com cefaleia primária mais alteração de EEG de epilepsia).	137 (representando o grupo total de estudo).	(43,5%)- Enxaqueca com aura.	A proporção de pacientes que possuem enxaqueca com aura e epilepsia (43,5%) é maior que a população geral (14%).
<b>M.C. Tonini et. al. (2012) (6)</b>	Primary headache and epilepsy: A multicenter cross-sectional study	858 mulheres (73,5%) e 309 homens (26,5%), com idade mediana de 39 anos (variando de 18 a 81)	N/A	N/A	Avaliado em centro de epilepsia (17,0%)- Tipo de enxaqueca não especificado.	Enxaqueca + cefaleia (17%) em comparação a enxaqueca população geral (14 %) não é suficiente para uma associação,
<b><u>Asli Ece Çilliler et. al. (2017) (4)</u></b>	Epilepsy and headaches: Further evidence of a link	349 pacientes (190 mulheres, 159 homens) com idade média	22 a 83,2%	56,4%	8 a 24%	Os resultados sugerem que as dores de cabeça, particularmente as dores de cabeça do tipo enxaqueca,

*REVISTA DOS SEMINÁRIOS DE INICIAÇÃO CIENTÍFICA*  
*IV Seminário de Iniciação Científica da Faculdade Atenas Passos*

					30,9±13,1 anos.	foram frequentemente sentidas em portadores de epilepsia.
<b>Sharon B. Stevenson et.al (2006) (8)</b>	Epilepsy and Migraine Headache: Is There a Connection?	475 pacientes com diagnóstico primário de epilepsia. 8 e 17 anos (62%). A média de idade foi de 10,6 anos	N/A	22,1% do sexo feminino e 18,3% do sexo masculino	14,7% (69 pacientes)	O estudo revelou maior prevalência de enxaqueca em pacientes com epilepsia (14,7%) do que na população geral (2,7% a 11%). Apenas 4,7% tinham história familiar de enxaqueca, mas 20,6% tinham história familiar positiva de epilepsia
<b>G Mainieri et. al. (2015) (9)</b>	Headache in epilepsy: prevalence and clinical features.	388 pacientes com diagnóstico de epilepsia. Sendo 209 mulheres (53,9%). Idade média	N/A	209 pacientes (53,9%)	188 cefaleia Inter-ictal (48,4%). 92 Peri-ictal (23,7%). 21 (5,4%) relacionada a convulsão.	Cerca de 50 % dos doentes com epilepsia apresentou cefaleia interictal, periictal ou ambas, confirmando a relação bidirecional

*REVISTA DOS SEMINÁRIOS DE INICIAÇÃO CIENTÍFICA*  
*IV Seminário de Iniciação Científica da Faculdade Atenas Passos*

		41,25 ± 15,70 anos.				entre estas duas patologias.
<b><u>Pasquale Striano et. al. (2011)</u></b> (10)	Comorbidity'' between epilepsy and headache/migraine: the other side of the same coin!	N/A	N/A	N/A	N/A	Em crianças e adolescentes com cefaléia e epilepsia em comparação o SCN1A não está envolvido na patogênese da comorbidade entre cefaléia/enxaqueca e epilepsia.
<b>Feray Karaali-Savrun et. al. (2002)</b> (11)	Seizure-related headache in patients with epilepsy	109 pacientes com epilepsia parcial e 26 generalizada. Total=135	50 pacientes (40,7%)	N/A	79 pacientes (58,51%) apresentaram cefaleia peri-ictal. 11 pacientes apresentaram pré ictal. 3 pacientes cefaleia intal e 56 pos ictal.	Esse estudo se inicia com a classificação de pessoas com epilepsia para posteriormente avaliar as cefaleias.
<b>F. Caprara et. al (2020)</b> (12)	Characteristics of Post-Ictal Headaches in Patients with	302 indivíduos com epilepsia	Dos pacientes com cefaleia pós intal: 77 era do tipo tensional (55%), 45	N/A	Do total, 46,3% apresentavam cefaléia pós-ictal	

*REVISTA DOS SEMINÁRIOS DE INICIAÇÃO CIENTÍFICA*  
*IV Seminário de Iniciação Científica da Faculdade Atenas Passos*

	Epilepsy: a Longitudinal Study	em idade adulta.	pacientes do tipo enxaqueca (32,1%) e ambos os tipos 18 pacientes (12,8%).			
<b>Elcio Juliato Piovesan et. al. (2007) (13)</b>	Uncontrolled headache induced by oxcarbazepine	N/A	N/A	N/A	N/A	
<b>M.P. Valenti (2009) (3)</b>	Migraines et e´pilepsies temporales me´siales familiales : quel est le lien ?	N/A	N/A	N/A	N/A	A associação de epilepsia e enxaqueca parece não ser casual, mas provavelmente depende de um substrato genético comum, resultando em comorbidade direta.
<b>Fernando Tenório Gameleira et. al. (2013) (14)</b>	Relations between epileptic seizures and headache	304 pacientes com epilepsia.	66,1%	66,1% desses pacientes tinham cefaleia.	32,9% dos pacientes apresentavam epilepsia e enxaqueca.	Nesse estudo a população analisada era portadora de epilepsia, por isso os resultados de pacientes com cefaleia e cefaleia

com epilepsia  
foram os mesmos.

*Tabela 1: Análise e proporção de resultados de artigos de um período de (2002 a 2023) que compararam a presença de epilepsia associada a cefaleias primárias.*

#### 4. DISCUSSÃO

##### Associação entre Cefaleia e Epilepsia

As possibilidades de relações entre essas doenças podem seguir os seguintes caminhos: 1- Tanto a cefaleia quanto a epilepsia são doenças com alta incidência sobre a população por isso ambas podem se apresentar presentes em um mesmo indivíduo sem influência direta. 2- Por se localizarem em um mesmo órgão e compartilharem de mecanismos fisiopatológicos semelhantes uma pode ter influência sobre a outra por um mecanismo de facilitação. 3- Existem alterações genéticas em regiões semelhantes nessas doenças, podendo existir uma relação entre alteração no gene e predisposição a esses distúrbios 4- Apenas a Epilepsia tem influência sobre a cefaleia 5- Apenas a cefaleia tem influência sobre a Epilepsia (4,5).

Apesar de o mecanismo fisiopatológico da enxaqueca ainda não ser muito bem conhecido existem hipóteses que associam o surgimento dessa doença a genes, neurotransmissores cerebrais ou desequilíbrio iônico(3,14). O peptídeo relacionado ao gene calcitonina (CGRP) vem sendo alvo de investigação por se tratar de uma das explicações mais aceitas na atualidade. Nessa vertente, acredita-se que a estimulação neuronal por fatores genéticos, químicos ou ambientais podem desencadear uma estimulação nervosa trigêmea em que o neurônio passa a trabalhar menos, posteriormente, como uma espécie de compensação fisiológica o organismo começa a produzir peptídeos excitatórios como o CGRP a fim de se alcançar a homeostase(5). Entretanto, os aumentos nos níveis desse peptídeo podem diminuir o limiar de excitabilidade de receptores para dor ocasionando, portanto, uma maior fragilidade de ativação diante de estímulos mecânicos e/ou elétricos, como por exemplo a pulsação de uma artéria cerebral ou até mesmo o transporte de íons (9,12). O limiar de excitação da enxaqueca é

menor do que o da epilepsia isso se deve ao fato de que na epilepsia eu tenho um fluxo de íons por meio de espaços intersticiais propagando o estímulo excitatório, já na enxaqueca eu tenho a propagação de íons através de pontes citoplasmáticas neuronais e gliais que facilitam a estimulação elétrica. Isso pode explicar o fato de que na maioria dos casos a Epilepsia vem antes da cefaleia e não o contrário(5). A combinação de mecanismos etiológicos no desencadear da cefaleia e da epilepsia podem ser encontrados em alterações de genes que codificam canais iônicos. Sabe-se que tanto mudanças genéticas, bem como alteração nos íons podem ocasionar alterações suficientes para uma crise convulsiva ou uma enxaqueca. Alguns desses mecanismos são compartilhados por ambas as doenças e reforça a possibilidade de influência de uma sobre a outra, especialmente no que no que diz respeito a disfunção de neurotransmissores e alterações hidroeletrólíticas. Genes como CACNA1A, ATP1A2 e SCN1A já são conhecidos como responsáveis pela regulação no transporte de íons e ligação com as duas patologias (3,10). Tanto a enxaqueca quanto a Epilepsia podem ter a fotossensibilidade como um gatilho para início das crises. Ambas as doenças também podem apresentar episódios paroxísticos (4,5,8,9,13).

Em relação aos neurotransmissores o desequilíbrio entre glutamato, dopamina, serotonina, gaba e canais iônicos podem desencadear alterações significativas para o agravamento de neuropatias. Desse modo, a alteração de neurotransmissores deve ser avaliada de maneira mais criteriosa devido a possibilidade de influência mútua entre Cefaleia primária e Epilepsia (5).

Embora ainda seja alvo de discussão atualmente já se sabe que a enxaqueca é um distúrbio neurológico do SNC que sofre influência do ramo trigeminal. O sistema trigeminal está amplamente envolvido nas crises de desconforto, isso é evidenciado pelo aumento dos níveis plasmáticos do CGRP, um peptídeo que durante a ativação

da via de dor do nervo trigêmeo acaba sendo amplamente liberado pela região da veia jugular. (15)

O CGRP é um vasodilatador extremamente potente e duradouro, ativo em todos os locais do sistema cardiovascular, mas com alterações significativas especialmente na região de inervação da cabeça e pescoço. Estudos focais mostraram que o CGRP é um vasodilatador muito potente das artérias e arteríolas cerebrais, ativando a adenilil ciclase nas células musculares lisas. (5,15)

A investigação do papel do CGRP em cefaleias primárias se deu também por estudos randomizados, sendo que, um deles a foi a utilização de Triptanos, medicamentos que possuem efeito em receptores 5-HT<sub>1B</sub> e 5-HT<sub>1D</sub> da serotonina pré-sináptica. Nesse estudo, foi demonstrado que a ativação dessa via inibia a liberação do CGRP e possuía efeitos significativos sobre a redução do quadro álgico dos pacientes. (15)

Na epilepsia as investigações voltadas para o papel do CGRP em humanos ainda não são amplamente discutidas. Em uma revisão da literatura estudos mostraram que com a indução de uma crise epiléptica por pentilenotetrazol e neuroinflamação em ratos os níveis desse neuropeptídeo foram elevados.(14)

## **5.JUSTIFICATIVA**

Os mecanismos fisiopatológicos de algumas cefaleias primárias são semelhantes ao da epilepsia sendo, portanto, necessário uma investigação a respeito da relação que pode existir entre essas doenças. Além disso, existe na literatura um grande número de relatos de quadros de crises epiléticas concomitantes a manifestação de enxaqueca e cefaleia do tipo tensional. O fato de ambas se tratarem de doenças limitantes para atividades cotidianas reforça a necessidade de estudo dessa relação, uma vez que, a associação de mais de uma doença de grau incapacitante pode levar a um quadro de somatização e

agravamento do quadro de saúde de pacientes em quadros de agudização.

## **6.LIMITAÇÕES**

Nesse trabalho buscou-se identificar um ponto de partida inicial que fosse comum tanto a epilepsia quanto a cefaleia. No entanto, ainda não existem estudos suficientes que afirmem com exatidão onde se originam essas duas doenças. Por esse motivo, a determinação de um único ponto principiante para estudo não foi possível. Além disso, alguns estudos experimentais divergiram entre si com relação a porcentagem por motivos de seleção de uma população específica e por diferenças regionais e climáticas que podem também interferir nos resultados. Nesse sentido, houve também limitação com relação a vieses de seleção e impossibilidade temporal de testagem dos resultados. Por fim, estudos com o CGRP relacionado a epilepsia ainda são deficientes em humanos.

## **7.CONCLUSÃO**

A associação de mecanismos fisiopatológicos semelhantes entre ambas as doenças já é clara, já se sabe que o limiar de excitação, hiperexcitabilidade e depressão alastrante cortical são presentes nessas duas patologias. Por esse motivo é necessário durante o tratamento dessas doenças investigar quadros secundários especialmente de cefaleia pós-ictal, peri-ictal e inter-ictal que foram quadros frequentemente encontrados nos resultados dos artigos. Além disso, tanto cefaleia quanto epilepsia são doenças relativamente frequentes na população em geral o que não descarta a influência da hereditariedade sobre ambas, no entanto, a identificação de mecanismos comuns relatadas nesse trabalho não são anuladas por esse fator

tendo em vista que entre duas patologias com herança familiar podem ainda existir mecanismos e genes semelhantes que exercem influência entre si.

## 6. FONTES CONSULTADAS

1. Consejería de Educación. Junta de Castilla y León. 濟無No Title No Title No Title. Protoc prevención y Organ del regreso a la Act lectiva en los centros Educ Castilla y León para el curso Esc 2020/2021. 2020;1–19.
2. Olesen J. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. Cephalalgia. 2018;38(1):1–211.
3. Valenti MP, Cretin B, Rudolf G, Dylgjeri S, De Saint-Martin A, Hirsch E. Migraines et épilepsies temporales méciales familiales: Quel est le lien? Rev Neurol (Paris). 2009;165(10):774–81.
4. Çilliler AE, Güven H, Çomoğlu SS. Epilepsy and headaches: Further evidence of a link. Epilepsy Behav. 2017;70:161–5.
5. Papetti L, Nicita F, Parisi P, Spalice A, Villa MP, Kasteleijn-Nolst Trenité DGA. “Headache and epilepsy” - How are they connected? Epilepsy Behav [Internet]. 2013;26(3):386–93. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.yebeh.2012.09.025>
6. Tonini MC, Giordano L, Atzeni L, Bogliun G, Perri G, Saracco MG, et al. Primary headache and epilepsy: A multicenter cross-sectional study. Epilepsy Behav [Internet]. 2012;23(3):342–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.yebeh.2012.09.025>
7. Gimeno-Ferrer F, Eitner A, Bauer R, Lehmenkühler A, Edenhofer ML, Kress M, et al. From spreading depolarization to epilepsy with neuroinflammation: The role of CGRP in cortex. Exp Neurol. 2022;356(April). 012.01.017
8. Stevenson SB. Epilepsy and Migraine Headache: Is There a Connection? J Pediatr Heal Care. 2006;20(3):167–71.
9. Mainieri G, Cevoli S, Giannini G, Zummo L, Leta C, Broli M, et al. Headache in epilepsy: prevalence and clinical features. J Headache Pain [Internet]. 2015;16(1):1–10. Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s10194-015-0556-y>
10. Striano P, Belcastro V, Verrotti A, Parisi P. “Comorbidity” between epilepsy and headache/migraine: The other side of the same coin! J Headache Pain. 2011;12(5):577–8.
11. Karaali-Savrun F, Göksan B, Naz Yeni S, Ertan S, Uzun N. Seizure-related headache in patients with epilepsy. Seizure. 2002;11(1):67–9.
12. Caprara F, Letícia A, Rissardo JP, Leite MTB, Silveira JOF, Jauris PGM, et al. Characteristics of Post-Ictal Headaches in Patients with Epilepsy: a Longitudinal Study. Seizure [Internet]. 2020;81(August):244–9. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2020.08.001>
13. Piovesan EJ, Teive HG, de Paola L, Silvado CE, Crippa A, Amaral VCG, et al. Uncontrolled headache induced by oxcarbazepine. J Headache Pain.

2007;8(5):301–5.

14. Gameleira FT, Ataíde L, Raposo MCF.  
Relations between epileptic seizures  
and headaches. *Seizure*.  
2013;22(8):622–6.
15. Edvinsson L. Role of cgrp in migraine.  
*Handb Exp Pharmacol*.  
2019;255:121–30.