



ISSN 2674-8169



Latindex



DOI



Abordagem clínica e terapêutica das cefaleias primárias: diagnóstico diferencial e manejo baseado em evidências

Laura Giovanna Miranda Noceti¹, Thayná Patrícia Pereira¹, Denys Rodrigues Alão Santos¹, Ana Carolina Guilhen Pelais¹, Nicole Emerick Fidêncio¹, Alana Luize Castanha Souto¹, Fábio Henrique da Costa Padilha², Patrícia Giulliane da Silva Barros Teixeira³, Mariane Sartoretto Tesk⁴, José de Souza Miranda Neto⁵, Thayene Patrícia Pereira⁵



<https://doi.org/10.36557/2674-8169.2026v8n2p885-897>

Artigo recebido em 16 de Janeiro e publicado em 16 de Fevereiro de 2026

REVISÃO NARRATIVA

RESUMO

As cefaleias primárias constituem um grupo de distúrbios neurológicos altamente prevalentes e incapacitantes, destacando-se a enxaqueca, a cefaleia tensional e a cefaleia em salvas, as quais apresentam grande impacto funcional e socioeconômico. Apesar dos avanços no conhecimento, essas condições ainda são frequentemente sub diagnosticadas e tratadas de forma inadequada. Estudos recentes têm ampliado a compreensão da fisiopatologia dessas cefaleias, evidenciando a participação do sistema trigeminovascular, de mecanismos de neuroinflamação, da liberação de neuropeptídeos como o peptídeo relacionado ao gene da calcitonina (CGRP) e de alterações centrais demonstradas por métodos de neuroimagem. O presente estudo tem como objetivo revisar a abordagem clínica e terapêutica das cefaleias primárias, com ênfase no diagnóstico diferencial entre seus principais subtipos e no manejo baseado em evidências científicas atuais. Trata-se de uma revisão narrativa da literatura, realizada a partir da análise de artigos científicos publicados em periódicos indexados de alto impacto, incluindo revisões sistemáticas, revisões narrativas e estudos relevantes sobre fisiopatologia, critérios diagnósticos e opções terapêuticas. Os resultados da literatura demonstram que o diagnóstico adequado depende de anamnese detalhada e aplicação criteriosa dos critérios clínicos, permitindo a exclusão de cefaleias secundárias. O manejo baseado em evidências, que inclui terapias farmacológicas tradicionais, terapias alvo como os anticorpos monoclonais anti-CGRP, estratégias de neuromodulação e medidas não farmacológicas, têm se mostrado eficazes na redução da frequência e intensidade das crises. Conclui-se que a integração entre conhecimento fisiopatológico e prática clínica é essencial para otimizar o diagnóstico diferencial e o tratamento individualizado das cefaleias primárias, contribuindo para melhora da qualidade de vida dos pacientes.

Palavras-chave: Cefaleias primárias; Enxaqueca; Cefaleia em salvas; Diagnóstico diferencial; Manejo terapêutico

Clinical and Therapeutic Approach to Primary Headaches: Differential Diagnosis and Evidence-Based Management

ABSTRACT

Primary headaches constitute a highly prevalent and disabling group of neurological disorders, notably migraine, tension-type headache, and cluster headache, all of which exert substantial functional and socioeconomic impact. Despite advances in scientific knowledge, these conditions remain frequently underdiagnosed and inadequately managed. Recent studies have expanded the understanding of their pathophysiology, highlighting the involvement of the trigeminovascular system, neuroinflammatory mechanisms, the release of neuropeptides such as calcitonin gene-related peptide (CGRP), and central alterations demonstrated by neuroimaging techniques. The present study aims to review the clinical and therapeutic approach to primary headaches, with emphasis on differential diagnosis among their main subtypes and evidence-based management strategies. This narrative literature review was conducted through the analysis of scientific articles published in high-impact indexed journals, including systematic reviews, narrative reviews, and relevant studies addressing pathophysiology, diagnostic criteria, and therapeutic options. The findings indicate that accurate diagnosis relies on detailed clinical history and rigorous application of established diagnostic criteria, allowing appropriate exclusion of secondary headaches. Evidence-based management, encompassing conventional pharmacological therapies, targeted treatments such as anti-CGRP monoclonal antibodies, neuromodulation strategies, and non-pharmacological interventions, has demonstrated effectiveness in reducing attack frequency and severity. It is concluded that integration of pathophysiological knowledge with clinical practice is essential to optimize differential diagnosis and individualized treatment of primary headaches, thereby contributing to improved patient quality of life.

Keywords: Primary headaches; Migraine; Cluster headache; Differential diagnosis; Therapeutic management.

Instituição afiliada –

1 Graduando em Medicina, Universidade de Cuiabá - Mato Grosso, Brasil/ 2 Graduado em Farmácia, Centro Universitário Maurício de Nassau de Fortaleza - Ceará, Brasil / 3 Mestre em Gestão de serviços de saúde, Uniceuma - São Luís, Brasil / 4 Graduada em Medicina, Universidad del pacifico - Pedro Juan Caballero, Paraguai/ 5 Graduado em Medicina, Universidade de Cuiabá - Mato Grosso, Brasil

Autor correspondente: Laura Giovanna Miranda Noceti [miranda.laura200812@gmail](mailto:miranda.laura200812@gmail.com)

This work is licensed under a [Creative Commons Attribution 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).





INTRODUÇÃO

A dor cefálica constitui uma das manifestações neurológicas mais comuns na prática clínica e representa motivo frequente de procura por atendimento médico em diferentes níveis de atenção à saúde. Entre as diversas etiologias possíveis, as cefaleias primárias destacam-se por sua elevada prevalência e impacto funcional, sendo caracterizadas por episódios recorrentes de cefaleia não atribuíveis a alterações estruturais ou sistêmicas identificáveis. As principais entidades desse grupo incluem a enxaqueca, a cefaleia tensional e a cefaleia em salvas, condições que, apesar de compartilharem manifestações clínicas relacionadas à dor, apresentam diferenças relevantes quanto aos mecanismos fisiopatológicos, critérios diagnósticos e estratégias terapêuticas.

A enxaqueca é a cefaléia primária mais estudada e uma das principais causas de incapacidade em nível global, acometendo até um quinto da população mundial. Evidências atuais demonstram que sua fisiopatologia é multifatorial, envolvendo predisposição genética, disfunção do sistema trigeminovascular, processos de neuroinflamação e liberação de neuropeptídeos, especialmente o peptídeo relacionado ao gene da calcitonina (CGRP) (Advances in understanding migraine pathophysiology; Migraine | Nature Reviews Disease Primers). Estudos de neuroimagem funcional contribuíram significativamente para esse entendimento ao demonstrar a ativação de regiões cerebrais específicas durante as diferentes fases da crise, permitindo correlacionar alterações centrais com manifestações clínicas como aura, hipersensibilidade sensorial, náuseas e fotofobia (Insights into migraine attacks from neuroimaging). A depressão cortical propagada é considerada um dos principais mecanismos associados à aura e à ativação subsequente das vias trigeminovasculares (Migraine | Nature Reviews Disease Primers).

Além da enxaqueca, a cefaleia em salvas configura-se como uma das formas mais graves de cefaleia primária, caracterizada por crises de dor unilateral intensa, de curta duração, frequentemente acompanhadas de sinais autonômicos ipsilaterais e com impacto expressivo na qualidade de vida. Evidências apontam a ativação do hipotálamo



e do sistema trigeminovascular como elementos centrais de sua patogênese, bem como o envolvimento de neuropeptídeos como CGRP e PACAP-38 (Cluster headache: understandings of current knowledge; Cluster headache management: evaluating diagnostic and therapeutic strategies). Avanços recentes têm ampliado as opções terapêuticas disponíveis, incluindo o uso de anticorpos monoclonais anti-CGRP e estratégias de neuromodulação, especialmente em pacientes com formas refratárias da doença (Current and Novel Therapies for Cluster Headache; Cluster headache: an update on clinical features, epidemiology, pathophysiology, diagnosis and treatment).

Outras cefaleias primárias, menos prevalentes, apresentam manifestações clínicas diversas e podem representar desafio diagnóstico significativo, exigindo conhecimento aprofundado de seus critérios clínicos para adequada diferenciação entre os subtipos e exclusão de cefaleias secundárias potencialmente graves (Beyond Migraine, Tension, and Cluster Headaches: The Other Primary Headaches). Paralelamente, novas hipóteses fisiopatológicas, como a teoria da hiperatividade do sistema nervoso simpático associada à ativação de vias nociceptivas mediadas por TRPV1 e CGRP, têm contribuído para uma visão mais integrada dos mecanismos envolvidos nessas condições (A Sympathetic Nervous System Theory of Migraine).

Diante dos avanços na compreensão dos mecanismos fisiopatológicos e do surgimento de novas opções terapêuticas, torna-se fundamental uma abordagem clínica baseada em evidências que integre anamnese detalhada, diagnóstico diferencial preciso e manejo individualizado. Nesse contexto, o presente estudo propõe uma revisão da abordagem clínica e terapêutica das cefaleias primárias, enfatizando o diagnóstico diferencial entre seus principais subtipos e as estratégias de manejo fundamentadas em evidências científicas atuais, com o objetivo de contribuir para a otimização da prática clínica e a melhora da qualidade de vida dos pacientes.

METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão narrativa da literatura. A busca dos artigos foi realizada nos indexadores PubMed/MEDLINE, Scopus e Web of Science, utilizando os unitermos “primary headache”, “migraine”, “tension-type headache”, “cluster headache”,



“pathophysiology”, “diagnosis” e “treatment”, combinados entre si por operadores booleanos. Foram incluídos artigos publicados em periódicos científicos de alto impacto, que abordassem a fisiopatologia, o diagnóstico diferencial e o manejo terapêutico das cefaleias primárias, com ênfase na enxaqueca, cefaleia tensional e cefaléia em salvas. Foram excluídos estudos duplicados, artigos com mais de 20 anos de publicação e aqueles que não se enquadram no escopo do estudo.

REVISÃO DE LITERATURA

A compreensão atual das cefaleias primárias baseia-se na identificação de mecanismos neurobiológicos específicos que explicam a diversidade de manifestações clínicas e a resposta terapêutica variável entre os subtipos. Na enxaqueca, o sistema trigeminovascular desempenha papel central, sendo sua ativação responsável pela liberação de neuropeptídeos vasoativos, como o peptídeo relacionado ao gene da calcitonina (CGRP), que promove vasodilatação meníngea, neuroinflamação e sensibilização central, mecanismos diretamente relacionados à recorrência e à cronificação das crises (Advances in understanding migraine pathophysiology).

Modelos experimentais e estudos clínicos sustentam a depressão cortical propagada como principal mecanismo associado à aura da enxaqueca, desencadeando alterações iônicas e metabólicas no córtex cerebral capazes de ativar secundariamente as vias trigeminovasculares (Migraine | Nature Reviews Disease Primers). Achados de neuroimagem funcional demonstram alterações em estruturas como tronco encefálico, tálamo e córtex sensorial durante as diferentes fases da crise, reforçando o caráter central da enxaqueca como distúrbio neurológico complexo, e não apenas vascular (Insights into migraine attacks from neuroimaging).

Do ponto de vista clínico, a enxaqueca apresenta relevância adicional por sua associação com comorbidades neurológicas e vasculares. Evidências sugerem maior risco de eventos cerebrovasculares em pacientes com enxaqueca, especialmente naqueles com aura, possivelmente relacionado a disfunção endotelial, alterações microvasculares e estado inflamatório persistente (Reviewing migraine-associated pathophysiology and its impact on stroke risk). Esses achados reforçam a importância



do reconhecimento clínico adequado e do manejo individualizado (Migraine: pathophysiology, recognition and management).

A cefaleia em salvas apresenta mecanismos fisiopatológicos distintos, caracterizados pela ativação hipotalâmica e por alterações no sistema trigeminovascular, o que explica seu padrão circadiano, sazonal e a presença de sintomas autonômicos ipsilaterais. Estudos demonstram a participação de neuropeptídeos como CGRP e PACAP-38 na gênese das crises, além do envolvimento de vias autonômicas centrais e periféricas (Cluster headache: understandings of current knowledge; Cluster headache management: evaluating diagnostic and therapeutic strategies). A intensidade da dor e a curta duração das crises conferem a essa condição elevado impacto funcional e risco de subdiagnóstico.

O avanço no entendimento dos mecanismos envolvidos nas cefaleias primárias possibilitou o desenvolvimento de terapias direcionadas. Anticorpos monoclonais anti-CGRP representam uma inovação relevante no tratamento profilático da enxaqueca e da cefaleia em salvas, especialmente em pacientes refratários às terapias convencionais. Adicionalmente, estratégias de neuromodulação, tanto invasivas quanto não invasivas, têm sido investigadas com resultados promissores em estudos recentes (Current and Novel Therapies for Cluster Headache; Cluster headache: an update on clinical features, epidemiology, pathophysiology, diagnosis and treatment).

Outras cefaleias primárias menos prevalentes apresentam mecanismos fisiopatológicos heterogêneos e manifestações clínicas específicas, o que pode dificultar o diagnóstico diferencial. A literatura ressalta a importância do conhecimento dessas entidades para evitar atrasos diagnósticos e intervenções inadequadas, sobretudo em apresentações clínicas atípicas (Beyond Migraine, Tension, and Cluster Headaches: The Other Primary Headaches). Paralelamente, teorias mecanísticas emergentes, como a hiperatividade do sistema nervoso simpático associada à ativação de canais TRPV1 e liberação de CGRP, ampliam a compreensão dos processos nociceptivos envolvidos (A Sympathetic Nervous System Theory of Migraine).

Por fim, pesquisas recentes têm investigado potenciais biomarcadores para a enxaqueca, incluindo alterações microvasculares e neuronais detectadas por métodos

avançados de imagem e técnicas de aprendizado de máquina, oferecendo novas perspectivas para o diagnóstico e monitoramento da doença (Discriminating retinal microvascular and neuronal differences related to migraines).

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A análise crítica dos estudos selecionados demonstra que as cefaleias primárias apresentam bases fisiopatológicas específicas que sustentam diferenças clínicas e terapêuticas relevantes entre seus subtipos. A sistematização dos principais achados encontra-se sintetizada nas Tabelas 1 e 2, permitindo comparação objetiva entre mecanismos envolvidos e estratégias de manejo baseadas em evidências.

Na enxaqueca, há consenso consistente quanto à participação central do sistema trigeminovascular e da liberação de CGRP na gênese e perpetuação da dor. Evidências provenientes de estudos clínicos e de neuroimagem sustentam a compreensão da enxaqueca como distúrbio neurobiológico complexo, envolvendo ativação de estruturas encefálicas relacionadas à modulação nociceptiva e processamento sensorial. Esse avanço conceitual fundamenta a eficácia dos anticorpos monoclonais anti-CGRP e de outras terapias direcionadas, particularmente em pacientes com formas episódicas frequentes ou crônicas. Observa-se, contudo, que a resposta terapêutica permanece heterogênea, indicando influência de fatores genéticos, ambientais e clínicos ainda não completamente elucidados.

A associação entre enxaqueca com aura e aumento do risco de eventos cerebrovasculares amplia a abordagem clínica para além do controle sintomático. Embora os mecanismos exatos permaneçam sob investigação, a hipótese de disfunção endotelial e alterações microvasculares sugere necessidade de estratificação de risco e manejo integrado de fatores cardiovasculares, especialmente em pacientes com comorbidades.

Na cefaleia em salvas, os estudos evidenciam ativação hipotalâmica associada à disfunção trigeminovascular, justificando seu padrão circadiano e a presença de sintomas autonômicos ipsilaterais. Diferentemente da enxaqueca, a intensidade e curta duração das crises demandam estratégias abortivas específicas, como oxigenoterapia

em alto fluxo, enquanto a profilaxia baseia-se predominantemente em bloqueadores de canais de cálcio e, em casos selecionados, terapias alvo. Embora avanços recentes apontem benefícios com anticorpos monoclonais, a evidência disponível ainda é mais limitada quando comparada à enxaqueca, ressaltando a necessidade de estudos adicionais com maior robustez metodológica.

Outras cefaleias primárias menos prevalentes permanecem desafiando diagnóstico significativo, sobretudo em apresentações atípicas. A correta aplicação de critérios clínicos e a exclusão criteriosa de cefaleias secundárias continuam sendo pilares fundamentais da prática clínica. A heterogeneidade mecanística desses subtipos reforça a importância do raciocínio diferencial estruturado.

No âmbito terapêutico, os resultados indicam que melhores desfechos são obtidos por meio de abordagem individualizada, considerando frequência das crises, grau de incapacidade e perfil de comorbidades. Estratégias multimodais demonstram maior eficácia quando comparadas a intervenções isoladas. Adicionalmente, pesquisas emergentes sobre biomarcadores e técnicas avançadas de imagem sugerem perspectivas promissoras para aprimoramento diagnóstico e monitoramento terapêutico, embora ainda em fase investigativa e sem aplicação rotineira estabelecida.

Como limitação, destaca-se que parte das evidências disponíveis provém de revisões narrativas e estudos observacionais, o que pode introduzir heterogeneidade metodológica. Ainda assim, a convergência dos achados reforça a consistência das bases fisiopatológicas e terapêuticas atualmente adotadas.

Em síntese, os resultados analisados evidenciam que o aprofundamento na compreensão neurobiológica das cefaleias primárias impacta diretamente o diagnóstico diferencial e a seleção terapêutica, contribuindo para abordagem mais precisa, racional e alinhada às melhores evidências disponíveis.

Tabela 1 – Principais cefaleias primárias: características clínicas e mecanismos fisiopatológicos

Tipo de cefaleia	Características clínicas predominantes	Principais mecanismos fisiopatológicos
Enxaqueca	Dor pulsátil moderada a grave, unilateral ou bilateral, associada a náuseas, fotofobia e fonofobia; pode haver aura.	Ativação do sistema trigeminovascular, liberação de CGRP, depressão cortical propagada, sensibilização central.
Cefaleia tensional	Dor bilateral, em pressão ou aperto, intensidade leve a moderada, sem sintomas autonômicos marcantes	Disfunção nociceptiva periférica e central, aumento da sensibilidade muscular e central
Cefaleia em salvas	Dor unilateral intensa, curta duração, associada a sintomas autonômicos ipsilaterais	Ativação hipotalâmica, disfunção trigeminovascular, liberação de CGRP e PACAP-38
Outras cefaleias primárias	Apresentações clínicas variadas, frequentemente atípicas	Mecanismos heterogêneos, ainda parcialmente elucidados

Tabela 2 – Estratégias terapêuticas baseadas em evidências para cefaleias primárias

Subtipo de cefaleia	Tratamento agudo	Tratamento profilático
Enxaqueca	Analgésicos, AINEs, triptanos	Betabloqueadores, anticonvulsivantes, antidepressivos, anticorpos monoclonais anti-CGRP
Cefaleia tensional	Analgésicos simples	Antidepressivos tricíclicos, medidas não farmacológicas
Cefaleia em salvas	Oxigênio em alto fluxo, triptanos	Verapamil, corticoides, anticorpos monoclonais anti-CGRP, neuromodulação
Outras cefaleias primárias	Dependente do subtipo	Individualizado conforme apresentação clínica

CONSIDERAÇÕES FINAIS

As cefaleias primárias representam um desafio clínico frequente e relevante, exigindo diagnóstico diferencial preciso e manejo terapêutico individualizado. A análise das evidências demonstra que os avanços na compreensão dos mecanismos fisiopatológicos, especialmente aqueles relacionados ao sistema trigeminovascular e ao CGRP, têm contribuído de forma significativa para o aprimoramento das estratégias terapêuticas. A integração entre conhecimento científico atualizado, avaliação clínica criteriosa e abordagem baseada em evidências é fundamental para otimizar o tratamento, reduzir o impacto funcional e melhorar a qualidade de vida dos pacientes.



REFERÊNCIAS

- ASHINA, Messoud. Migraine. *New England Journal of Medicine*, Boston, v. 383, n. 19, p. 1866–1876, 2020.
- ASHINA, Sait; BENDTSEN, Lars; ASHINA, Messoud. Pathophysiology of tension-type headache. *Current Pain and Headache Reports*, Philadelphia, v. 9, n. 6, p. 415–422, 2005.
- BURSTEIN, Rami; NOSEDA, Roza; BORSOOK, David. Migraine: multiple processes, complex pathophysiology. *Journal of Neuroscience*, Washington, v. 35, n. 17, p. 6619–6629, 2015.
- CHARLES, Andrew. The evolution of a migraine attack – a review of recent evidence. *Headache*, Hoboken, v. 53, n. 2, p. 413–419, 2013.
- DODICK, David W. Migraine. *The Lancet*, London, v. 391, n. 10127, p. 1315–1330, 2018.
- GOADSBY, Peter J. et al. Pathophysiology of migraine: a disorder of sensory processing. *Physiological Reviews*, Bethesda, v. 97, n. 2, p. 553–622, 2017.
- GOADSBY, Peter J. et al. Trial of galcanezumab in prevention of episodic cluster headache. *New England Journal of Medicine*, Boston, v. 381, n. 2, p. 132–141, 2019.
- KURTH, Tobias; CHABRIAT, Hugues; BOUSSER, Marie-Germaine. Migraine and stroke: a complex association with clinical implications. *The Lancet Neurology*, London, v. 11, n. 1, p. 92–100, 2012.
- MAY, Arne; SCHWEDT, Todd J.; MAGIS, Delphine et al. Cluster headache. *Nature Reviews Disease Primers*, London, v. 4, p. 18006, 2018.
- ROBBINS, Matthew S.; GROSBERG, Brian M. The other primary headaches. *Continuum (Minneapolis)*, Minneapolis, v. 21, n. 4, p. 1045–1061, 2015.
- ROBBINS, Matthew S. et al. Treatment of cluster headache: the American Headache Society evidence-based guidelines. *Headache*, Hoboken, v. 56, n. 7, p. 1093–1106, 2016.
- SCHULTE, Laura H.; MAY, Arne. The migraine generator revisited. *Brain*, Oxford, v. 139, n. 7, p. 1987–1993, 2016.



WANG, Jing et al. Discriminating retinal microvascular and neuronal differences related to migraines using deep learning. *Frontiers in Neuroscience*, Lausanne, v. 15, p. 642394, 2021.