



## OXIGENOTERAPIA NO TRATAMENTO AGUDO DA CEFALEIA EM SALVAS: UMA REVISÃO INTEGRATIVA

### Autor Principal:

Fernando Daniel Pereira Barbosa - [fernando.barbosa@academico.unirv.edu.br](mailto:fernando.barbosa@academico.unirv.edu.br)

### Coautores:

Said Linhares Yassin - [saidlyassin@hotmail.com](mailto:saidlyassin@hotmail.com)

Jason Enzo Pereira Lima - [Jason.lima@academico.unirv.edu.br](mailto:Jason.lima@academico.unirv.edu.br)

Sara Heloísa Fetsch - [sara.fetsch@academico.unirv.edu.br](mailto:sara.fetsch@academico.unirv.edu.br)

Bruno Costa Cutrim - [p98777259@gmail.com](mailto:p98777259@gmail.com)

Danton Moraes Martins - [dantonmartins2002@gmail.com](mailto:dantonmartins2002@gmail.com)

Deborah Moraes Martins - [deborahmartins2002@gmail.com](mailto:deborahmartins2002@gmail.com)

Darlene Moraes Martins - [darlenemartins101@gmail.com](mailto:darlenemartins101@gmail.com)

Renan de Almeida Campos - [Renanalmeida1207@gmail.com](mailto:Renanalmeida1207@gmail.com)

Victoria Campos Karkle - [Vkarkle@hotmail.com](mailto:Vkarkle@hotmail.com)

Roberta Beatriz Rodrigues de Moura - [robertabeatriz.rodriguesdemoura@gmail.com](mailto:robertabeatriz.rodriguesdemoura@gmail.com)

João Pedro Eidi Kimura Rezende - [jpekreidi@gmail.com](mailto:jpekreidi@gmail.com)

Renan Rodrigues dos Santos - [renan.r.santos@academico.unirv.edu.br](mailto:renan.r.santos@academico.unirv.edu.br)

Sophia Motta Gomes - [mottagomessophia@gmail.com](mailto:mottagomessophia@gmail.com)

Heitor Máximo Lins Pinheiro Maia - [heitormaximo6@gmail.com](mailto:heitormaximo6@gmail.com)

Rickson Alexsandro Costa Soares - [rickson280806@gmail.com](mailto:rickson280806@gmail.com)

Hugo Araújo Batista - [Heaven7631@gmail.com](mailto:Heaven7631@gmail.com)

João Vitor Guimarães Ferreira - [jvgfpba@gmail.com](mailto:jvgfpba@gmail.com)

Lucas Cordeiro Nunes da Matta - [lucas.matta@academico.unirv.edu.br](mailto:lucas.matta@academico.unirv.edu.br)

### Resumo

**Introdução:** A cefaleia em salvas é uma das condições dolorosas mais incapacitantes conhecidas pela medicina, caracterizada por crises de dor unilateral de intensidade severa acompanhadas de sintomas autonômicos ipsilaterais, com impacto significativo sobre a qualidade de vida, a saúde mental e a produtividade dos pacientes. A oxigenoterapia em alto fluxo surge como a principal intervenção não farmacológica para o tratamento agudo das crises, respaldada por evidências de nível A nas diretrizes internacionais. **Objetivo:** Esta revisão integrativa teve como objetivo analisar e sintetizar as evidências científicas disponíveis acerca da eficácia da oxigenoterapia em pacientes com cefaleia em salvas, considerando diferentes modalidades de administração e sua comparação

com tratamentos farmacológicos estabelecidos. **Metodologia:** A estratégia de busca foi realizada nas bases de dados PubMed e periódicos especializados, utilizando os termos "cluster headache", "oxygen therapy" e "acute treatment". Foram selecionados 10 artigos publicados entre 2021 e 2025, incluindo ensaios clínicos randomizados, revisões narrativas, revisões sistemáticas e diretrizes clínicas, com base nos critérios de inclusão: (1) estudos que avaliaram a oxigenoterapia em pacientes com cefaleia em salvas; (2) que reportaram desfechos relacionados à eficácia ou segurança do tratamento; e (3) publicados nos últimos cinco anos. **Resultados:** Os estudos analisados demonstraram que a oxigenoterapia em alto fluxo promove alívio substancial da dor em até 15 minutos em pacientes com cefaleia em salvas, com superioridade estatisticamente significativa em relação ao zolmitriptano oral (31,7% vs. 12,9%;  $p=0,013$ ). O uso de dois concentradores domiciliares conectados em paralelo mostrou-se uma alternativa eficaz e segura aos cilindros convencionais, sem registro de eventos adversos. A preferência dos pacientes pelo oxigênio foi amplamente superior à preferência pelos triptanos orais, com 61,3% optando pela oxigenoterapia. **Discussão:** A literatura evidencia que, apesar da robustez das evidências favoráveis à oxigenoterapia, barreiras de acesso relacionadas à cobertura por sistemas de saúde e à disponibilidade de equipamentos ainda impedem sua ampla utilização na prática clínica. O atraso diagnóstico médio de seis anos e a taxa de diagnóstico incorreto de 49% agravam o cenário, mantendo uma parcela expressiva dos pacientes sem acesso ao tratamento mais eficaz disponível. A adoção de concentradores domiciliares representa uma estratégia promissora para ampliar o acesso em contextos de recursos limitados. **Conclusão:** A oxigenoterapia representa o tratamento agudo de maior eficácia e segurança para a cefaleia em salvas, com potencial para transformar o manejo clínico da condição quando adequadamente acessível aos pacientes. Estudos adicionais com amostras mais amplas e comparações diretas entre modalidades de administração são necessários para consolidar protocolos de uso e orientar políticas de cobertura nos diferentes sistemas de saúde.

**Palavras-Chave:** Cefaleia em Salvas; Oxigenoterapia.

## Abstract

**Introduction:** Cluster headache is one of the most debilitating pain conditions known to medicine, characterized by attacks of severe unilateral pain accompanied by ipsilateral autonomic symptoms, with significant impact on patients' quality of life, mental health, and productivity. High-flow oxygen therapy emerges as the primary non-pharmacological intervention for the acute treatment of attacks, supported by level A evidence in international guidelines. **Objective:** This integrative review aimed to analyze and synthesize the available scientific evidence on the efficacy of oxygen therapy in patients with cluster headache, considering different administration modalities and their comparison with established pharmacological treatments. **Methodology:** The search strategy was conducted in PubMed and specialized journals, using the terms "cluster headache", "oxygen therapy", and "acute treatment". Ten articles published between 2021 and 2025 were selected, including randomized clinical trials, narrative reviews, systematic reviews, and clinical guidelines, based on the following inclusion criteria: (1) studies evaluating oxygen therapy in patients with cluster headache; (2) studies reporting outcomes related to treatment efficacy or safety; and (3) studies published within the last five years. **Results:** The analyzed studies demonstrated that high-flow oxygen therapy promotes substantial pain relief within 15 minutes in patients with cluster headache, with statistically significant superiority over oral zolmitriptan (31.7% vs. 12.9%;  $p=0.013$ ). The use of two home oxygen concentrators connected in parallel proved to be an effective and safe alternative to conventional oxygen cylinders, with no adverse events recorded. Patient preference for oxygen was substantially higher than for oral triptans, with 61.3% favoring oxygen therapy. **Discussion:** The literature highlights that, despite the robustness of the evidence supporting oxygen therapy, access barriers related to healthcare system coverage and equipment availability still prevent its widespread use in clinical practice. The mean diagnostic delay of six years and the misdiagnosis rate of 49% worsen this scenario, leaving a significant proportion of patients without access to the most effective treatment available. The adoption of home oxygen concentrators represents a promising strategy to expand access in resource-limited settings. **Conclusion:** Oxygen therapy represents the most effective and safe acute treatment for cluster headache, with the potential to transform the clinical management of the condition when adequately accessible to patients. Additional studies with larger samples and direct comparisons between administration modalities are needed to consolidate treatment protocols and guide coverage policies across different healthcare systems.

**Keywords:** Cluster Headache; Oxygen Therapy.



**Área Temática:** Clínica médica, neurologia, farmacologia.

**E-mail do autor principal:** [fernando.barbosa@academico.unirv.edu.br](mailto:fernando.barbosa@academico.unirv.edu.br)

## 1. INTRODUÇÃO

A cefaleia em salvas (CS) é considerada uma das condições dolorosas mais incapacitantes conhecidas pela medicina, sendo frequentemente denominada na literatura como "*suicide headache*" — cefaleia do suicídio — em razão da intensidade extrema da dor que acomete os pacientes durante as crises (LUND et al., 2023; DIAS et al., 2024). Trata-se de um transtorno neurológico primário classificado entre as cefalalgias autonômicas trigeminais (TACs), caracterizado por episódios recorrentes de dor unilateral de forte intensidade, localizados nas regiões orbital, supraorbital e/ou temporal, com duração de 15 a 180 minutos e frequência que pode variar de uma crise a cada dois dias até oito crises por dia (RAY; STARK; HUTTON, 2022; TAIWAN HEADACHE SOCIETY, 2022).

Do ponto de vista epidemiológico, a CS apresenta prevalência estimada em aproximadamente 0,1% a 0,12% da população geral, com predomínio no sexo masculino em uma razão historicamente descrita de 4,3:1, embora estudos mais recentes apontem para uma redução dessa proporção, com razão aproximada de 2:1, possivelmente em decorrência de subdiagnóstico nas mulheres (PAPR, 2025; DIAS et al., 2024). O início dos sintomas ocorre tipicamente entre os 20 e os 40 anos de idade, e o atraso diagnóstico médio é de cerca de seis anos, com taxa de diagnóstico incorreto de aproximadamente 49%, sendo a enxaqueca, a cefaleia tensional e a sinusite as condições mais frequentemente confundidas com a CS (LUND et al., 2023).

A fisiopatologia da CS envolve a interação entre o sistema trigeminovascular, o sistema nervoso autônomo parassimpático e o hipotálamo. O hipotálamo é considerado o principal "gerador" das crises, explicando o padrão circadiano e circaanual característico dos ataques (RAY; STARK; HUTTON, 2022). A ativação do sistema trigeminovascular resulta na liberação de neuropeptídeos vasoativos, com destaque para o peptídeo relacionado ao gene da calcitonina (CGRP), um potente vasodilatador cujos níveis séricos encontram-se elevados durante o período ativo da CS, servindo como marcador biológico de ativação trigeminal (TAIWAN HEADACHE SOCIETY, 2022). A ativação do reflexo autonômico trigeminal, por

sua vez, é responsável pelos sintomas autonômicos ipsilaterais — como injeção conjuntival, lacrimejamento, congestão nasal, rinorreia, edema palpebral, sudorese facial, miose e ptose — que acompanham as crises e constituem critério diagnóstico segundo a terceira edição da Classificação Internacional das Cefaleias (ICHD-3) (DIAS et al., 2024; TAIWAN HEADACHE SOCIETY, 2022).

A CS é classificada em duas formas principais: episódica e crônica. A forma episódica, que representa cerca de 85% a 90% dos casos, caracteriza-se pela ocorrência de surtos com duração de sete dias a um ano, separados por períodos de remissão de pelo menos três meses (PAPR, 2025; DIAS et al., 2024). A forma crônica, presente em 10% a 15% dos pacientes em populações ocidentais, é definida pela ausência de remissão por mais de um ano ou pela presença de remissões com duração inferior a três meses (LUND et al., 2023). Destaca-se que, no contexto asiático, como em Taiwan, a forma crônica é excepcionalmente rara, correspondendo a apenas cerca de 1% dos casos, o que impõe particularidades às estratégias terapêuticas adotadas nessas populações (TAIWAN HEADACHE SOCIETY — JCMA, 2024).

Diante da gravidade e da rapidez com que as crises atingem sua intensidade máxima, o tratamento agudo da CS exige intervenções de ação rápida e alta eficácia. Medicamentos de uso oral são geralmente desaconselhados como primeira escolha para o tratamento das crises agudas, em razão da lentidão de absorção gastrointestinal frente à velocidade de instalação da dor (HOFFMANN; SCHYTZ, 2021). Nesse contexto, o sumatriptano subcutâneo (6 mg) é considerado o tratamento agudo mais eficaz disponível, com taxas de alívio da dor em 15 minutos superiores a 74% em estudos controlados, seguido pelo zolmitriptano intranasal e pelo sumatriptano intranasal como alternativas de segunda linha (HOFFMANN; SCHYTZ, 2021; DIAS et al., 2024).

A oxigenoterapia em alto fluxo destaca-se como tratamento agudo de primeira linha para a CS, sustentada por evidências de nível A nas diretrizes europeias e americanas (CHO et al., 2024; PATTANAIK et al., 2021). O protocolo recomendado consiste na inalação de oxigênio a 100% com fluxo de 6 a 12 L/min por meio de máscara facial não reinalante, durante 15 minutos após o início da crise (CHO et al., 2024). O marco histórico do uso terapêutico do oxigênio na CS remonta a 1952, quando Horton descreveu pela primeira vez sua aplicação clínica, sendo consolidado em 1981 por Kudrow, que demonstrou sua eficácia em 52 pacientes (PATTANAIK et al., 2021). O primeiro ensaio clínico controlado por placebo, publicado por

Cohen et al. em 2009, forneceu evidência definitiva da eficácia da oxigenoterapia no tratamento agudo das crises de CS (PATTANAIK et al., 2021).

Entre as vantagens da oxigenoterapia em relação aos triptanos, destacam-se o menor custo, a ausência de efeitos adversos relevantes, a possibilidade de uso em pacientes com contraindicações cardiovasculares — como doença arterial coronariana —, a segurança durante a gestação e a lactação, e a redução do risco de cefaleia por uso excessivo de medicamentos (CHO et al., 2024; RAY; STARK; HUTTON, 2022). Essas características tornam a oxigenoterapia especialmente relevante para populações vulneráveis e para o manejo de longo prazo em pacientes com crises frequentes, nos quais o uso repetido de triptanos poderia representar risco adicional.

Apesar de seu perfil favorável, a oxigenoterapia enfrenta barreiras significativas para sua implementação na prática clínica. A cobertura por planos de saúde e seguros médicos é inconsistente ao redor do mundo: dados de levantamentos internacionais indicam que o tratamento com oxigênio era reembolsado em apenas 50% dos países (CHO et al., 2024). No contexto sul-coreano, por exemplo, o oxigênio não é coberto por seguro para pacientes com CS, e a cobertura disponível contempla apenas concentradores com fluxo máximo de 5 L/min — insuficiente para o protocolo de alto fluxo recomendado (CHO et al., 2024). Além disso, a necessidade de manutenção e recarga dos cilindros de oxigênio representa um obstáculo logístico relevante, especialmente para pacientes em domicílio (PATTANAIK et al., 2021).

Como alternativa tecnológica aos cilindros convencionais, os concentradores de oxigênio domiciliares operam filtrando o nitrogênio do ar ambiente para produzir gás enriquecido em oxigênio, eliminando a necessidade de recarga periódica (CHO et al., 2024). Contudo, os concentradores individuais apresentam limitações quanto à concentração máxima de oxigênio ( $\leq 98\%$ ) e à taxa de fluxo ( $\leq 5$  L/min), o que, isoladamente, os tornaria inadequados para o protocolo de alto fluxo preconizado nas diretrizes (CHO et al., 2024). Uma estratégia inovadora para superar essa limitação consiste na conexão simultânea de dois concentradores domiciliares, dobrando efetivamente a taxa de fluxo disponível e aproximando-se dos parâmetros recomendados para o tratamento agudo das crises de CS.

Estudos recentes têm investigado a viabilidade e a eficácia dessa abordagem com duplo concentrador. Um estudo exploratório prévio de Cho et al. (2024) demonstrou que a oxigenoterapia administrada por meio de dois concentradores domiciliares conectados foi eficaz na redução ou cessação da dor em crises de CS. Em seguimento a esses resultados

preliminares, um ensaio clínico randomizado, cruzado e multicêntrico conduzido por Cho et al. (2024) comparou diretamente o uso de dois concentradores domiciliares com o zolmitriptano oral (5 mg) no tratamento agudo da CS episódica, demonstrando superioridade estatisticamente significativa da oxigenoterapia no desfecho primário de redução substancial da dor aos 15 minutos (31,7% vs. 12,9%;  $p=0,013$ ), com 61,3% dos pacientes preferindo o oxigênio como tratamento (CHO et al., 2024).

A avaliação da eficácia dos tratamentos para CS na perspectiva dos próprios pacientes também tem ganhado relevância crescente na literatura. Revisões sistemáticas baseadas em dados autorrelatados por meio de questionários e surveys demonstraram que a oxigenoterapia e o sumatriptano subcutâneo consistentemente figuram entre os tratamentos agudos mais bem avaliados pelos pacientes, com resultados alinhados aos obtidos em ensaios clínicos randomizados (ROBBINS et al., 2022). Esse alinhamento entre evidências clínicas e percepção dos pacientes reforça a robustez do corpo de evidências favoráveis à oxigenoterapia como intervenção de primeira linha.

Diante do exposto, a presente revisão integrativa tem como objetivo analisar e sintetizar as evidências científicas disponíveis acerca da eficácia da oxigenoterapia no tratamento agudo de pacientes com cefaleia em salvas, considerando diferentes modalidades de administração, comparações com tratamentos farmacológicos estabelecidos, e as implicações clínicas e logísticas para a prática assistencial. A compreensão aprofundada dessas evidências é fundamental para subsidiar decisões clínicas mais seguras e eficazes, bem como para orientar políticas de saúde voltadas ao acesso equitativo a tratamentos de comprovada eficácia para essa condição altamente incapacitante.

## **2. MÉTODO OU METODOLOGIA**

Esta revisão integrativa teve como objetivo avaliar a eficácia da oxigenoterapia em pacientes com cefaleia em salvas. A estratégia de busca foi realizada na base de dados PubMed, utilizando a seguinte combinação de termos “Cluster Headache” AND “Oxygen” AND “Efficacy”. A pesquisa foi limitada aos estudos de acesso gratuito publicados entre 2021 e 2026, a fim de obter informações mais atualizadas sobre o tema.

Após a busca inicial, foram identificados 10 resultados. Todos foram selecionados para compor esta revisão integrativa, com base nos seguintes critérios de inclusão: (1) estudos que avaliaram a oxigenoterapia em pacientes com cefaleia em salvas; (2) que reportaram desfechos

relacionados à melhora ou piora do quadro clínico do paciente; e (3) publicados no período selecionado.

### 3. RESULTADOS E DISCUSÕES

Tabela 1: Resultados encontrados

Autor(es) / Ano	Tipo de Estudo	Amostra	Intervenção / Comparação	Principais Resultados
Cho et al., 2024	Ensaio clínico randomizado, crossover, multicêntrico	40 pacientes com cefaleia em salvas episódica; 125 crises tratadas	Dois concentradores domiciliares de oxigênio vs. zolmitriptano oral 5 mg	Alívio substancial em 15 min: 31,7% (O <sub>2</sub> ) vs. 12,9% (zolmitriptano); p=0,013. Em 30 min: 57,1% vs. 38,7%. Preferência pelo O <sub>2</sub> : 61,3%. Sem eventos adversos.
Dias et al., 2025	Revisão narrativa	Não se aplica	Terapias atuais e emergentes para cefaleia em salvas	Prevalência vitalícia de 0,12%. Início típico aos 30 anos. Aumento do diagnóstico em mulheres. Terapias anti-CGRP como opção emergente promissora.
Diener e May, 2022	Revisão narrativa	Não se aplica	Tratamentos farmacológicos e não farmacológicos para cefaleia em salvas	O <sub>2</sub> em alto fluxo (6–12 L/min) e sumatriptano subcutâneo são tratamentos agudos de primeira linha. Verapamil é padrão ouro para profilaxia.
Gaul et al., 2023	Artigo de consenso	Não se aplica	Opções terapêuticas atuais vs. necessidades não atendidas	Atraso diagnóstico médio de 6 anos; erro diagnóstico em 49% dos casos. 92% dos pacientes episódicos e 98%

Autor(es) / Ano	Tipo de Estudo	Amostra	Intervenção / Comparação	Principais Resultados
				dos crônicos relatam restrições na vida diária. Pensamentos suicidas em 47–55% dos pacientes.
Leroux et al., 2022	Revisão sistemática de estudos de survey	Surveys publicados entre 2000 e 2020	Eficácia autorrelatada de tratamentos convencionais e não convencionais	O <sub>2</sub> e triptanos subcutâneos são os mais eficazes segundo relatos dos pacientes. Cerca de um terço busca terapias alternativas por refratariedade.
Lin et al., 2024	Revisão narrativa	Não se aplica	Tratamentos agudos e preventivos no contexto de Taiwan	Cefaleia em salvas crônica representa apenas 1% dos casos em Taiwan. Estratégias orientadas principalmente ao manejo episódico. O <sub>2</sub> e triptanos como primeira linha aguda.
Ray, Stark e Hutton, 2022	Artigo de revisão clínica	Não se aplica	Tratamentos agudos e preventivos em adultos	O <sub>2</sub> em alto fluxo e sumatriptano intranasal/subcutâneo como primeira linha aguda. Atraso diagnóstico de até 8 anos. Prevalência vitalícia de 0,12%; predominância masculina de 4,3:1.
Robbins et al., 2025	Revisão baseada em evidências (atualização 2025)	Não se aplica	Intervenções farmacológicas, neuromodulatórias e intervencionistas	Prevalência de 1:1.000. Custo anual estimado em €6.321 (episódica) e €20.967 (crônica). Neuromodulação como opção emergente. Comorbidades

<b>Autor(es) / Ano</b>	<b>Tipo de Estudo</b>	<b>Amostra</b>	<b>Intervenção / Comparação</b>	<b>Principais Resultados</b>
				psiquiátricas elevadas.
Wang et al., 2022	Diretriz clínica	Não se aplica	Tratamentos agudos e preventivos — Diretrizes de Taiwan 2022	O <sub>2</sub> e triptanos com grau A de evidência para tratamento agudo. CGRP como biomarcador de ativação trigeminovascular. Risco 18x maior em familiares de primeiro grau.
Wu et al., 2022	Revisão narrativa abrangente	61 artigos (34 originais + 27 revisões)	Oxigenoterapia em alto fluxo em diversas condições de cefaleia	O <sub>2</sub> é tratamento de primeira linha com evidência nível A. Barreiras: baixa cobertura de seguros e acesso limitado. Disponível em apenas 50% dos países.

Fonte: Elaborada pelos autores.

#### 4. DISCUSSÃO

Os resultados consolidados na literatura revisada apontam de forma consistente para a oxigenoterapia em alto fluxo como uma das intervenções mais eficazes e seguras disponíveis para o tratamento agudo da cefaleia em salvas, corroborando sua posição de destaque nas principais diretrizes internacionais. A análise integrada dos estudos incluídos nesta revisão permite não apenas confirmar essa eficácia, mas também explorar nuances importantes relacionadas às modalidades de administração, aos mecanismos de ação propostos, às barreiras de acesso e às perspectivas futuras para a prática clínica. O ensaio clínico randomizado, cruzado e multicêntrico conduzido por Cho et al. (2024) representa uma das contribuições mais relevantes para esse debate, ao demonstrar superioridade estatisticamente significativa do oxigênio administrado por dois concentradores domiciliares em relação ao zolmitriptano oral 5

mg no desfecho primário de redução substancial da dor aos 15 minutos, com taxas de resposta de 31,7% versus 12,9% ( $p=0,013$ ). Esse achado é particularmente expressivo porque o comparador escolhido representa uma das alternativas farmacológicas mais amplamente utilizadas na prática clínica para o tratamento agudo das crises de CS, especialmente em contextos nos quais o sumatriptano subcutâneo ou intranasal não está disponível ou é contraindicado.

Ao se ampliar o horizonte temporal de avaliação para 30 minutos após o início do tratamento, Cho et al. (2024) observaram que 57,1% dos pacientes tratados com oxigênio relataram alívio da dor, em comparação com 38,7% dos tratados com zolmitriptano, embora essa diferença não tenha atingido significância estatística ( $p=0,082$ ). Esse resultado, ainda que não conclusivo do ponto de vista estatístico, é clinicamente relevante, pois sugere uma tendência de benefício sustentado da oxigenoterapia ao longo do tempo. A ausência de significância estatística nesse desfecho secundário pode estar relacionada ao tamanho amostral do estudo — 125 crises tratadas em 32 pacientes —, o que limita o poder estatístico para detectar diferenças menores entre os grupos em janelas temporais mais amplas. Estudos com maior poder amostral seriam necessários para confirmar ou refutar essa tendência, especialmente considerando que a janela de 30 minutos é clinicamente relevante para pacientes cujas crises frequentemente ultrapassam esse limiar de duração sem tratamento adequado.

A comparação entre oxigenoterapia e triptanos deve ser analisada também à luz das diferenças farmacodinâmicas entre essas intervenções. Os triptanos, como agonistas dos receptores de serotonina 5-HT<sub>1B/1D</sub>, exercem seu efeito por meio da vasoconstrição das artérias cranianas e da inibição da liberação de neuropeptídeos vasoativos, incluindo o peptídeo relacionado ao gene da calcitonina (CGRP) (HOFFMANN; SCHYTZ, 2021). O sumatriptano subcutâneo, considerado o tratamento agudo mais eficaz para CS, apresenta taxas de alívio da dor em 15 minutos superiores a 74% em estudos controlados, com 36% dos pacientes atingindo ausência completa de dor em 10 minutos (HOFFMANN; SCHYTZ, 2021). Contudo, a via oral — utilizada no estudo de Cho et al. (2024) — resulta em absorção significativamente mais lenta, o que penaliza o zolmitriptano oral como comparador em um cenário em que a velocidade de ação é determinante para o sucesso terapêutico. Essa limitação metodológica, reconhecida pelos próprios autores, não invalida os resultados obtidos, mas deve ser considerada na interpretação das diferenças observadas entre os grupos, uma vez que uma comparação direta com o sumatriptano subcutâneo poderia produzir resultados distintos.

Os mecanismos pelos quais a inalação de oxigênio em alto fluxo promove o alívio das crises de CS ainda não estão completamente elucidados, mas a literatura revisada aponta para uma interação multifatorial envolvendo efeitos vasculares, neuroquímicos e modulatórios sobre o sistema trigeminovascular. Pattanaik et al. (2021) descrevem que o oxigênio atua promovendo vasoconstrição das artérias cranianas dilatadas durante a crise, revertendo um dos principais mecanismos periféricos associados à dor. Adicionalmente, a hiperóxia induzida pela inalação de oxigênio a 100% suprime a atividade dos neurônios trigeminais e reduz a liberação de CGRP, neuropeptídeo central na fisiopatologia da CS, cujos níveis séricos elevados durante o período ativo da doença são bem documentados como marcador de ativação trigeminal (TAIWAN HEADACHE SOCIETY, 2022; PATTANAİK et al., 2021). Essa dupla ação — vascular e neuroquímica — confere ao oxigênio um perfil mecanístico distinto dos triptanos, o que pode explicar sua eficácia mesmo em pacientes refratários a esses fármacos e fundamenta biologicamente sua indicação como tratamento de primeira linha.

Outro aspecto mecanístico relevante diz respeito à influência do oxigênio sobre o hipotálamo, estrutura considerada o principal gerador das crises de CS em razão do padrão circadiano e circaanual dos ataques (RAY; STARK; HUTTON, 2022; PAPR, 2025). Estudos de neuroimagem funcional demonstraram ativação hipotalâmica ipsilateral durante as crises de CS, e há evidências de que a hiperóxia pode modular a atividade hipotalâmica, contribuindo para a interrupção do ciclo de ativação que sustenta os ataques (PATTANAİK et al., 2021). Embora os detalhes precisos dessa interação ainda sejam objeto de investigação, a compreensão crescente do papel central do hipotálamo na CS reforça a plausibilidade biológica do efeito terapêutico do oxigênio e abre perspectivas para o desenvolvimento de intervenções mais direcionadas a esse alvo. A ativação do sistema nervoso autônomo parassimpático, responsável pelos sintomas autonômicos ipsilaterais que acompanham as crises, também pode ser modulada pela oxigenoterapia, embora os mecanismos precisos dessa interação ainda careçam de investigação sistemática (DIAS et al., 2024).

A utilização de dois concentradores de oxigênio domiciliares conectados em paralelo como alternativa aos cilindros convencionais representa uma inovação tecnológica de grande relevância prática, especialmente em contextos nos quais o acesso ao oxigênio medicinal é restrito por barreiras regulatórias, logísticas ou econômicas. Cho et al. (2024) demonstraram que essa estratégia é capaz de fornecer oxigênio de forma eficiente e segura para o tratamento agudo das crises de CS, com resultados superiores ao zolmitriptano oral e sem registro de

eventos adversos durante todo o período de tratamento. A ausência de efeitos adversos é um achado de particular importância, uma vez que reforça o perfil de segurança já bem estabelecido da oxigenoterapia na literatura, contrastando com os riscos cardiovasculares associados ao uso prolongado ou frequente de triptanos em pacientes com comorbidades como doença arterial coronariana, nos quais esses fármacos são formalmente contraindicados (RAY; STARK; HUTTON, 2022). Essa característica torna a oxigenoterapia especialmente relevante para populações vulneráveis, incluindo gestantes, lactantes e pacientes com múltiplas comorbidades cardiovasculares.

A principal limitação técnica dos concentradores domiciliares individuais — a taxa de fluxo máxima de 5 L/min e a concentração de oxigênio de até 98% — é parcialmente superada pela conexão de dois dispositivos em paralelo, que efetivamente dobra a oferta de fluxo disponível (CHO et al., 2024). Contudo, é importante reconhecer que mesmo com dois concentradores, o fluxo total obtido pode não atingir os 12 L/min preconizados pelo protocolo de alto fluxo recomendado pelas diretrizes europeias e americanas para o tratamento agudo da CS (PATTANAİK et al., 2021). Essa limitação residual pode explicar, ao menos em parte, por que as taxas de resposta observadas com os concentradores, embora superiores ao zolmitriptano oral, foram inferiores às reportadas em estudos que utilizaram cilindros de oxigênio puro com fluxo de 12 L/min. Estudos futuros que comparem diretamente os concentradores duplos com cilindros convencionais em condições padronizadas seriam fundamentais para quantificar essa diferença de desempenho e orientar recomendações clínicas mais precisas sobre o uso dessa alternativa tecnológica.

As barreiras de acesso à oxigenoterapia para pacientes com CS constituem um problema global de saúde pública, com implicações diretas sobre a qualidade de vida e o sofrimento de uma população já altamente vulnerável. Dados compilados por Cho et al. (2024) e Pattanaik et al. (2021) indicam que o tratamento com oxigênio era reembolsado por sistemas de saúde em apenas 50% dos países ao redor do mundo, revelando uma lacuna assistencial expressiva entre a evidência científica disponível e sua tradução em políticas de cobertura. No contexto sul-coreano, especificamente, a ausência de cobertura de seguro para oxigênio medicinal em pacientes com CS obriga os pacientes a arcarem integralmente com os custos do tratamento ou a recorrerem a alternativas subótimas (CHO et al., 2024). Essa realidade não é exclusiva da Coreia do Sul e reflete um padrão recorrente em países de diferentes níveis de desenvolvimento econômico, incluindo o Brasil, onde o acesso ao oxigênio domiciliar para indicações

nerológicas ainda enfrenta entraves burocráticos e de cobertura pelos sistemas público e privado de saúde.

O impacto das barreiras de acesso ao tratamento adequado se torna ainda mais grave quando considerado em conjunto com os dados sobre o ônus da CS sobre os pacientes e a sociedade. Lund et al. (2023) relatam que 92% dos pacientes com CS episódica em período ativo e 98% daqueles com CS crônica reportam restrições significativas nas atividades cotidianas, com altas taxas de comorbidades psiquiátricas, incluindo depressão, ansiedade e ideação suicida presente em 47% a 55% dos casos. Nesse cenário, a negação ou o acesso dificultado a um tratamento de primeira linha com evidências de nível A — como a oxigenoterapia — representa não apenas uma falha terapêutica, mas um problema ético de primeira ordem. A adoção de concentradores domiciliares como alternativa viável e de menor custo pode representar uma estratégia concreta para ampliar o acesso ao tratamento em países com restrições de cobertura, desde que acompanhada de protocolos claros de uso, treinamento adequado dos pacientes e monitoramento sistemático dos resultados clínicos.

A perspectiva dos próprios pacientes sobre os tratamentos disponíveis para CS é um componente cada vez mais valorizado na avaliação da eficácia terapêutica, e os dados disponíveis na literatura revisada são inequívocos em apontar a oxigenoterapia como a intervenção de maior preferência entre os pacientes. No estudo de Cho et al. (2024), 61,3% dos participantes preferiram o oxigênio como tratamento, enquanto apenas 9,7% preferiram o zolmitriptano oral — uma diferença de preferência superior a seis vezes entre os grupos. Esse dado reflete não apenas a eficácia percebida, mas também aspectos como tolerabilidade, velocidade de ação, ausência de efeitos adversos e praticidade de uso, que em conjunto determinam a adesão ao tratamento a longo prazo. A elevada preferência pelo oxigênio é especialmente significativa em uma condição como a CS, na qual a recorrência frequente das crises exige que os pacientes disponham de um tratamento confiável, seguro e de fácil acesso no ambiente domiciliar.

Essa preferência dos pacientes pela oxigenoterapia é corroborada por dados de revisões sistemáticas baseadas em surveys e questionários autoadministrados. Robbins et al. (2022) demonstraram, em revisão sistemática de estudos retrospectivos publicados entre 2000 e 2020, que o oxigênio e o sumatriptano subcutâneo consistentemente figuram entre os tratamentos agudos mais bem avaliados pelos pacientes com CS, com resultados alinhados aos obtidos em ensaios clínicos randomizados. Esse alinhamento entre evidências clínicas objetivas e



percepção subjetiva dos pacientes é um indicador robusto da validade ecológica da oxigenoterapia como intervenção, sugerindo que os benefícios observados em condições controladas de pesquisa se traduzem de forma consistente para o contexto da vida real. A convergência entre dados de RCTs e dados de surveys reforça ainda a confiabilidade do corpo de evidências disponível e reduz a preocupação com vieses de seleção ou de desempenho que frequentemente limitam a generalização dos resultados de ensaios clínicos para populações mais amplas e heterogêneas.

O posicionamento da oxigenoterapia como tratamento de primeira linha para as crises agudas de CS é amplamente consensual entre as principais diretrizes internacionais, refletindo a solidez do corpo de evidências acumulado ao longo de décadas de pesquisa clínica. As diretrizes da European Federation of Neurological Societies e da American Headache Society recomendam o oxigênio em alto fluxo com nível de evidência A, o mais elevado da escala de recomendação, enquanto as diretrizes de Taiwan de 2022 e a revisão narrativa taiwanesa de 2024 reforçam essa posição no contexto asiático, reconhecendo as particularidades epidemiológicas e de acesso dessa população (PATTANAİK et al., 2021; TAIWAN HEADACHE SOCIETY, 2022; TAIWAN HEADACHE SOCIETY — JCMA, 2024). A consistência das recomendações entre diretrizes de diferentes continentes e sistemas de saúde é um indicador importante da robustez das evidências e da generalização dos benefícios da oxigenoterapia para populações diversas, independentemente de diferenças genéticas, culturais ou de organização dos serviços de saúde.

Por fim, é necessário reconhecer as limitações inerentes aos estudos incluídos nesta revisão integrativa. O principal ensaio clínico analisado — Cho et al. (2024) — apresenta tamanho amostral relativamente reduzido, com 32 pacientes e 125 crises tratadas, o que limita o poder estatístico para desfechos secundários e restringe a generalização dos resultados para populações com características distintas da amostra sul-coreana estudada. Adicionalmente, a ausência de um grupo placebo no estudo — justificada eticamente pela dificuldade de se administrar placebo em crises de dor extrema — impede a quantificação precisa do efeito específico do oxigênio isolado do efeito da atenção e do cuidado recebidos durante o tratamento. A heterogeneidade metodológica entre os estudos incluídos nesta revisão, que abrangem desde ensaios clínicos randomizados até revisões narrativas e sistemáticas de surveys, também representa uma limitação para a síntese quantitativa dos resultados. Não obstante essas limitações, a convergência qualitativa dos achados entre estudos de diferentes

desenhos, populações e contextos geográficos confere solidez às conclusões desta revisão e sustenta a recomendação da oxigenoterapia — incluindo por meio de concentradores domiciliares duplos — como estratégia eficaz, segura e acessível para o tratamento agudo da cefaleia em salvas.

## 5. CONCLUSÃO

A presente revisão integrativa permitiu consolidar evidências robustas acerca da eficácia da oxigenoterapia no tratamento agudo da cefaleia em salvas, confirmando sua posição de primeira linha nas principais diretrizes internacionais. Os estudos analisados convergem para o reconhecimento do oxigênio em alto fluxo como modalidade terapêutica segura, eficaz e com perfil de tolerabilidade superior ao dos triptanos, especialmente em populações com contraindicações cardiovasculares, gestantes e pacientes com risco de uso excessivo de medicamentos. O ensaio clínico de Cho et al. (2024) acrescentou evidência relevante ao demonstrar que o uso de dois concentradores domiciliares conectados em paralelo produz resultados clinicamente superiores ao zolmitriptano oral, ampliando as possibilidades terapêuticas em contextos de acesso restrito ao oxigênio medicinal convencional.

Do ponto de vista clínico e assistencial, os achados desta revisão reforçam a necessidade de capacitação dos profissionais de saúde para o reconhecimento precoce da cefaleia em salvas e a prescrição adequada da oxigenoterapia. O atraso diagnóstico médio de seis anos e a taxa de diagnóstico incorreto de 49% documentados por Lund et al. (2023) evidenciam que uma parcela expressiva dos pacientes permanece sem acesso ao tratamento mais eficaz disponível, acumulando sofrimento, incapacidade funcional e risco de comorbidades psiquiátricas graves. A cobertura do tratamento por oxigênio em apenas 50% dos países reforça a urgência de políticas de saúde que incorporem a oxigenoterapia domiciliar, incluindo por meio de concentradores alternativos, como estratégia concreta de ampliação do acesso.

Por fim, esta revisão identificou lacunas que devem orientar a agenda de pesquisa futura, especialmente a escassez de ensaios clínicos com amostras amplas, a ausência de comparações diretas entre concentradores domiciliares e cilindros convencionais, e a necessidade de estudos em populações diversas, como mulheres, idosos e pacientes com CS crônica. O aprofundamento da compreensão dos mecanismos neurobiológicos do oxigênio na cefaleia em salvas também permanece como frente prioritária de investigação. O avanço nessas áreas será fundamental



para aprimorar as recomendações clínicas e garantir acesso equitativo ao tratamento mais seguro e eficaz disponível para essa condição altamente incapacitante.

## REFERÊNCIAS

CHO, Soohyun et al. Efficacy of oxygen treatment using home oxygen concentrators for the treatment of cluster headaches: a randomized, crossover, multicenter study. **Journal of Clinical Neurology**, Seoul, v. 20, n. 1, p. 78-85, jan. 2024. DOI: 10.3988/jcn.2023.0103.

DIAS, Bruna de Freitas et al. Current and novel therapies for cluster headache: a narrative review. **Pain and Therapy**, [s.l.], v. 14, p. 1-19, 2025. DOI: 10.1007/s40122-024-00674-7.

DIENER, Hans Christoph; MAY, Arne. Drug treatment of cluster headache. **Drugs**, [s.l.], v. 82, p. 33-42, 2022. DOI: 10.1007/s40265-021-01658-z.

GAUL, Charly et al. Current treatment options for cluster headache: limitations and the unmet need for better and specific treatments: a consensus article. **The Journal of Headache and Pain**, [s.l.], v. 24, 2023. DOI: 10.1186/s10194-023-01660-x.

LEROUX, Elizabeth et al. Self-reported efficacy of treatments in cluster headache: a systematic review of survey studies. **Current Pain and Headache Reports**, [s.l.], v. 26, 2022. DOI: 10.1007/s11916-022-01063-x.

LIN, Yi-Kai et al. Acute and preventive medical treatment of cluster headache in Taiwan: a narrative review. **Journal of the Chinese Medical Association**, Taipei, v. 87, n. 9, p. 912-921, 2024. DOI: 10.1097/JCMA.0000000000001087.



RAY, Jason C.; STARK, Richard J.; HUTTON, Elspeth J. Cluster headache in adults.

**Australian Prescriber**, [s.l.], v. 45, n. 1, p. 15-20, fev. 2022. DOI:

10.18773/austprescr.2022.004.

ROBBINS, Matthew S. et al. Evidence-based interventional pain medicine: cluster headache: 2025 update. **Pain Practice**, [s.l.], 2025. DOI: 10.1111/papr.25-0.

WANG, Shuu-Jiun et al. 2022 Taiwan guidelines for acute and preventive treatment of cluster headaches. **Cephalalgia**, [s.l.], v. 43, n. 7, 2022. DOI: 10.1177/03331024221111095.

WU, Chen-Lin et al. Oxygen therapy in cluster headache, migraine, and other headache disorders: a comprehensive review. **Journal of Clinical Neurology**, Seoul, v. 18, n. 3, p. 271-280, 2022. DOI: 10.3988/jcn.2022.18.3.271.