

# Enxaqueca: fisiopatogenia, clínica e tratamento

JORGE MACHADO,<sup>1</sup>JOSÉ BARROS,<sup>2</sup>MANUELA PALMEIRA<sup>3</sup>

## Resumo

*A enxaqueca é uma entidade clínica clássica com características bem definidas, mas também com alguma variabilidade. Tem um perfil temporal paroxístico, com episódios de frequência e duração variáveis, intervalados por períodos totalmente assintomáticos.*

*A prevalência da enxaqueca no adulto situa-se entre 10% e 15%, com consequências sócio-económicas importantes. É aceite uma maior prevalência da enxaqueca no sexo feminino; a razão homem:mulher é, consoante os estudos, de 1:2-3. A história de enxaqueca inicia-se habitualmente em adolescentes ou jovens adultos, podendo surgir na infância. Rapazes e meninas serão igualmente atingidos; o predomínio do sexo feminino só aparece na adolescência. No entanto, em cerca de 10% dos casos a enxaqueca aparece depois dos 40 anos. Uma primeira crise depois dos 45 anos, sendo possível, obriga a investigação clínica para exclusão de uma cefaleia sintomática.*

## FISIOPATOGENIA

**A** enxaqueca é uma doença primária do cérebro.<sup>1</sup> É uma forma de cefaleia neurovascular, uma perturbação em que os eventos neuronais resultam em dilatação dos vasos sanguíneos que, por sua vez, provoca dor e subsequente activação neuronal.

Há fundamentalmente duas teorias a competir entre si para explicar a patogénese da enxaqueca: a teoria vascular e a teoria neurogénica. Inicialmente opostas, actualmente são vistas como complementares.

## TEORIA VASCULAR

A teoria vascular baseia-se na premissa da isquémia focal ser a causa da aura da enxaqueca. As auras seriam devidas à hipoperfusão secundária à vasoconstricção do vaso sanguíneo, responsável pela irrigação da área cortical correspondente ao sintoma da aura (visual, sensitiva ou motora). A vasodi-

latação reactiva poderá explicar a génese da dor através da estimulação das fibras perivasculares sensíveis à dor. Esta teoria está em concordância com o carácter pulsátil da dor, com as suas várias localizações e com o alívio proporcionado pelos vasoconstritores, como a ergotamina. Foram estudados doentes durante a aura, usando técnicas de débito sanguíneo com <sup>133</sup>Xe, que revelaram uma redução do débito sanguíneo cerebral nas regiões posteriores do cérebro, na ordem dos 17-35% e com progressão anterior a um ritmo de 2-3mm/minuto. Estudos mais recentes com tomografia de emissão de positrões (PET) durante a fase da aura da enxaqueca confirmaram estes resultados e demonstraram ainda hipoperfusão lentamente alastrante. Nenhum estudo mostrou evidência de isquémia.<sup>2</sup> A demonstração recente pelo grupo de Olesen<sup>3</sup> que o sildenafil, um inibidor da fosfodiesterase, induz enxaqueca sem provocar alterações no diâmetro da artéria cerebral média, foi o último prego no caixão da teoria vascular.

## TEORIA NEUROGÉNICA

A teoria neurogénica tem a sua base na "spreading depression" de Leão,<sup>4</sup> que assume que as alterações no débito sanguíneo se desenvolvem como consequência de eventos neuronais. Durante a crise, há uma breve fase de hipoperfusão seguida de hipoperfusão, que corresponde à "spreading depression" cortical.<sup>5</sup> Este facto provavelmente reflecte a onda de despolarização neu-

1. Chefe de Serviço de Neurologia; Hospital Militar Principal, Lisboa.

2. Assistente Graduado e Professor Auxiliar Convidado de Neurologia; Hospital Geral de Santo António, Porto.

3. Chefe de Serviço de Neurologia do Hospital da Cova da Beira, Covilhã

ronal e glial seguida de supressão sustentada da actividade neuronal. Estudos recentes em ressonância funcional, utilizando a técnica BOLD (*blood oxygenation level-dependent*) vieram confirmar estes dados.<sup>6</sup> Contudo, a duramáter e os vasos sanguíneos meníngeos são ricamente enervados por fibras nervosas sensitivas, com origem na divisão oftálmica do trigémio. Em conjunto com o núcleo do nervo trigémio constituem o sistema nervoso trigémino-vascular.<sup>7</sup> Durante a crise estas fibras sensitivas libertam substância P, CGRP (*calcitonin gene-related peptide*) e neuroquinina A. Estes péptidos provocam uma resposta inflamatória estéril na duramáter e causam a sensibilização das fibras nervosas a estímulos previamente inócuos, como as pulsações dos vasos sanguíneos e as alterações na pressão venosa, manifestando-se por aumento da mecanossensibilidade intracraniana e hiperalgesia agravada pela tosse ou por movimentos cefálicos bruscos.<sup>8</sup> A sensibilização periférica dos neurónios trigémino-vasculares medeia a dor pulsátil e o seu agravamento pela inclinação anterior da cabeça; a sensibilização central dos neurónios trigémino-vasculares no núcleo *caudalis* medeia a hipersensibilidade do couro cabeludo e pele peri-orbitária, como por exemplo a alodínia cutânea.

Alodínia é a resposta dolorosa provocada por um estímulo não doloroso. Num estudo recente verificou-se que a alodínia se desenvolveu durante as crises em mais de 70% dos 34 doentes estudados. Duas horas após tratamento com triptanos, 15 % dos doentes com alodínia estavam sem dor; pelo contrário, 93% dos doentes sem alodínia ficaram sem dor no mesmo intervalo de tempo.<sup>9</sup> Como conclusão importante deste estudo, pode afirmar-se que em doentes susceptíveis de desenvolver alodínia, a terapêutica com triptanos será mais eficaz se for administrada

antes do estabelecimento da alodínia cutânea.

Têm sido encontrados níveis aumentados de CGRP no sangue venoso jugular durante as crises, mas após a administração de sumatriptano os níveis de CGRP voltam ao normal, assistindo-se igualmente à melhoria da cefaleia. Estes achados estão de acordo com a libertação de neuropéptidos pelos nervos sensitivos activados durante a crise e com o bloqueio dessa libertação pelo sumatriptano nos receptores pré-juncionais 5-HT<sub>1B</sub>/1D nos receptores sensitivos.<sup>10</sup> Um estudo recente com PET mostrou a primeira evidência da presença de extravasão plasmática localizada às regiões extraparenquimatosas ipsilaterais à localização da dor durante um ataque espontâneo de enxaqueca.<sup>11</sup> A activação trigémino-vascular ocorre secundariamente a um factor iniciador da crise de enxaqueca, não sendo ainda claro o que será. Estruturas do tronco, do córtex ou uma disfunção neuroquímica poderão ter um papel importante na génese da enxaqueca, na sua modulação ou em ambas. Parece que o cérebro das pessoas com enxaqueca é mais hiperexcitável, quer devido a factores genéticos (mutações nos genes dos canais de cálcio, alterações no metabolismo energético mitocondrial ou deficiência em magnésio) quer devido a factores externos (*stress* ou alterações hormonais).

Foi demonstrado que certos núcleos do tronco, como a substância cinzenta periaqueductal, o *locus ceruleus* e o núcleo da rafe mediana desencadeiam ou suprimem sintomas dolorosos semelhantes aos da enxaqueca, em animais e humanos.<sup>12</sup> A activação do tronco durante um ataque de enxaqueca não é uma resposta à cefaleia, mas antes um local no cérebro que é responsável pela sintomatologia da enxaqueca. As pessoas com enxaqueca podem ter hipersensibilidade central à estimulação dopaminérgica, estando este fac-

to relacionado com certos comportamentos observados durante a crise de enxaqueca, como o bocejar, irritabilidade, hiperactividade, gastroparésia, náuseas e vômitos.

Um estudo do débito sanguíneo com PET, realizado durante uma crise de cefaleia unilateral em nove doentes com enxaqueca sem aura, colocou a hipótese de existir um “gerador da enxaqueca” na porção rostral do tronco cerebral.<sup>12</sup> Foi demonstrado, no mesmo estudo, um aumento do débito sanguíneo cerebral regional na porção interna do tronco, predominantemente contralateral à cefaleia, que persistiu após a administração de sumatriptano que provocou o alívio da dor. Estas alterações não são observadas numa dor do ramo oftálmico induzida experimentalmente ou noutras cefaleias primárias, como a cefaleia em salvas e a hemicrânia paroxística.<sup>13</sup>

A activação das estruturas do tronco cerebral ventral na enxaqueca e da substância cinzenta hipotalâmica posterior na cefaleia em salvas parecem ser relativamente específicas destas síndromes, uma vez que nenhuma delas é observada na cefaleia experimental. O papel destes núcleos do tronco como “geradores da enxaqueca”, como participantes na modificação do limiar para a activação neuronal ou fazendo parte do sistema neuronal que termina um ataque ainda não está completamente clarificado.

## CONCLUSÃO

A enxaqueca é actualmente considerada uma doença neurovascular, cujas alterações vasculares são secundárias a activação neuronal. A enxaqueca não é pois devida a uma perturbação dos vasos sanguíneos, mas sim a uma disfunção primária cerebral, pelo que não deverá continuar a ser considerada uma cefaleia vascular. Estudos recentes

sugerem o papel de núcleos do tronco cerebral como “geradores da enxaqueca”, tendo igualmente um importante papel na expressão fenotípica desta cefaleia primária.

## CLÍNICA

### Início da crise

O início de um episódio de enxaqueca pode variar de uma pessoa para outra ou de um episódio para outro, surgindo a qualquer hora do dia ou da noite. A intensidade da cefaleia pode acordar o indivíduo durante o sono; noutras ocasiões é notada ao despertar espontâneo. Durante o dia os sintomas são notados lenta e progressivamente.

### Frequência

A frequência dos episódios é muito variável. A maioria das pessoas com enxaqueca tem um ou mais episódios por mês, mas outras experimentam apenas alguns episódios ao longo da vida. Se um doente se queixa de duas ou mais crises por semana o diagnóstico deve ser questionado e revisto, tratando-se mais provavelmente de síndrome de abuso medicamentoso ou de associação a cefaleia de tipo tensão.

### Síndrome

A enxaqueca não é apenas uma cefaleia. É um conjunto de sinais e sintomas decorrentes do compromisso do sistema nervoso central, do sistema nervoso autónomo e de outros aparelhos e sistemas. A descrição convencional da crise de enxaqueca consiste numa sequência de acontecimentos sistematizados em cinco fases: 1) pródromos, 2) aura, 3) cefaleia, 4) resolução, 5) pós-dromos.<sup>14</sup> Entretanto, na maioria das crises, esta ordem académica não se verifica. Algumas fases podem faltar, a ordem pode ser outra, em sequência contínua ou com intervalos variáveis. Em cada indivíduo, a síndrome pode variar de poucos sintomas até a um leque exuberante de manifestações clínicas.

**Pródromos**

Cerca de 60 % das pessoas com enxaqueca identificam sintomas premonitórios. Estes sintomas vagos e mal definidos podem preceder a cefaleia horas ou dias. Os pródromos podem incluir alterações de humor ou comportamento (ansiedade, depressão, irritabilidade, lentidão, apatia, euforia, excitação), sintomas neurológicos (bocejo, fonofotofobia, visão enevoada, tonturas), sintomas sistémicos (fadiga, mialgias, retenção de fluidos, palidez) e alimentares (anorexia, náusea, fome, desejos, bulimia).<sup>15</sup>

**Aura**

É uma disfunção neurológica focal transitória que se desenvolve em cerca de 5 a 20 minutos (60 minutos no máximo) e que precede a cefaleia. A aura aparece em menos de 20% das pessoas com enxaqueca e destas 70% também têm alguns episódios sem aura. A aura visual é a mais comum, podendo ser produtiva (alucinações visuais) ou deficitária (escotomas; raramente hemianópsias completas). Fotopsias são as mais simples alucinações visuais (pequenas manchas, estrelas, pontos, *flashes* e setas luminosas ou figuras geométricas simples a tremeluzir ou a brilhar). O escotoma cintilante é considerado o mais distintivo sintoma visual da enxaqueca: uma banda ou um arco de visão amputada com uma moldura em zig-zag brilhante ou resplandecente. A alteração visual geralmente inicia-se no centro e progride lateralmente. Por vezes, os objectos aparecem alterados em tamanho ou forma. Os doentes também podem apresentar auras somato-sensoriais de adormecimento ou parestesias na face, mão e língua. Há ainda outros tipos de aura, como hemiparésia, afasia e vertigens.<sup>16,17</sup>

Uma doença genética autossómica dominante, a enxaqueca hemiplérgica familiar, pode apresentar uma enorme pluralidade de auras, para além dos sintomas motores. Em Portugal estão

descritas e estudadas famílias com estas características.<sup>18,19</sup>

A enxaqueca sem aura é a mais prevalente. A aura pode ser difícil de identificar e descrever, mesmo em entrevista dirigida; há pessoas com auras desfasadas temporalmente da dor; alguns doentes têm aura apenas em alguns episódios. Estes factores conduzem ao subestimar da enxaqueca com aura. No conjunto dos estudos publicados, podemos calcular que a prevalência da enxaqueca com aura ronda os 4%.

**Cefaleia**

A cefaleia é intensa. É classicamente descrita como pulsátil, mas esta característica pode faltar. A dor pode durar de horas a dias (habitualmente menos de 24 horas). A unilateralidade, outra característica clássica, pode faltar em 1/3 das pessoas.<sup>20</sup>

Nas enxaquecas unilaterais pode haver, ou não, alternância de lado. A localização é habitualmente fronto-temporal ou para-ocular, mas todas as regiões da cabeça e mesmo a face podem ser atingidas. A dor é aliviada pelo sono e repouso e exacerbada pelo esforço físico ou movimentos da cabeça. A intolerância à luz (fotofobia) ou ao ruído (fonofobia) são os sintomas acompanhantes mais frequentes da cefaleia, o que leva estes doentes a recolher-se. Quase todos os doentes têm náuseas e metade vomitam durante as crises. Outros sintomas podem aparecer: gastrointestinais (anorexia, diarreia, obstipação, distensão abdominal), visão enevoada, palidez facial, edema peri-orbitário, congestão nasal, extremidades frias e húmidas e poliúria. A síndrome de Horner (miose e ptose palpebral), durante a cefaleia, foi descrita em alguns casos; raramente, pode haver midríase do lado da cefaleia. Muitos doentes sofrem alterações psicológicas durante as crises, que podem ir de um estado depressivo à hostilidade. A concentração, a memória e o pensamento abstracto estão diminuídos nas crises.

### Resolução

A dor reduz-se lentamente em horas, mas muitos episódios só são concluídos pelo sono. Os vômitos, espontâneos ou provocados, podem aliviar a dor. Pode haver desejo de alimentos quentes.

### Pós-dromos

Nesta fase, o trabalho físico já é possível, mas o esforço intelectual ainda é penoso. A fadiga, a letargia, a fraqueza, o descuido pessoal podem manter-se. A necessidade de conforto e afectividade é comum. Ao contrário, em alguns casos verifica-se euforia e sensação de rejuvenescimento.

### CLASSIFICAÇÃO E CRITÉRIOS DE DIAGNÓSTICO

A classificação da *International Headache Society* (IHS) foi recentemente actualizada.<sup>21</sup> Uma versão integral em língua portuguesa está disponível na versão electrónica da revista SINAPSE ([www.spneurologia.org](http://www.spneurologia.org)). A classificação da IHS contém alguns consensos polémicos. No entanto, a classificação, definição e critérios de diagnóstico são instrumentos fundamentais na investigação clínica e epidemiológica. Perante um doente concreto, é necessário alguma flexibilidade na interpretação e aplicação dos critérios.

### FACTORES PRECIPITANTES

As crises de enxaqueca podem ser precipitadas por factores intrínsecos e ambientais. Algumas pessoas são capazes de identificar claramente os factores precipitantes e, uma vez reconhecidos, evitá-los (Quadro I).

### DIAGNÓSTICO

O diagnóstico de enxaqueca é clínico, obrigando à documentação de cinco

### QUADRO I

#### FACTORES PRECIPITANTES: ALGUNS EXEMPLOS

- Fadiga
- Excesso de trabalho
- Viagens
- Pós-stress (férias, sábados)
- Estímulos luminosos
- Discotecas
- Excesso / défice de sono
- Jejum prolongado
- Alimentos
- Bebidas alcoólicas
- Climas extremos
- Perfumes
- Menstruação
- Sexo
- Desporto

(enxaqueca sem aura) ou duas crises (enxaqueca com aura). Não há testes laboratoriais ou marcadores que confirmem o diagnóstico.

Na avaliação inicial de um doente com cefaleias, o médico deve procurar sinais de alerta que sugiram a possibilidade de uma cefaleia secundária.

O trabalho médico em cefaleias assenta na clínica e, particularmente, na anamnese. O mais importante é o perfil temporal: instalação abrupta (em minutos), aguda (horas ou dias), sub-aguda (semanas a alguns meses) ou crónica (contínua ou paroxística).

São dados de alerta os três primeiros tipos, bem como a cefaleia crónica que apresenta novas características (mudança de carácter, intensidade ou frequência). Assim, devemos investigar a cefaleia inaugural ou a primeira significativa na vida, a cefaleia diária persistente de aparecimento recente e a cefaleia progressiva. A cefaleia hemicraniana não alternante, particularmente se acompanhada de sintomas neurológicos contralaterais, também é um sintoma de alerta, bem como o seu início após os 45 anos. A presença de crises epilépticas, de outras queixas neurológicas como o atingimento de funções superiores (a memória, lin-

guagem, orientação, raciocínio) ou do equilíbrio, de febre, emagrecimento, alterações do estado geral, implica a natureza secundária da cefaleia.

No exame objectivo é fundamental pesquisar sinais de doença sistémica e no exame neurológico a presença de edema da papila, sinais focais ou meníngeos.

Na maioria dos casos, os exames complementares de diagnóstico são desnecessários.

Se há sintomas ou sinais clínicos de alerta, com suspeita de uma situação estrutural, o doente deve ser observado por um neurologista, que poderá recorrer a exames de neuroimagem (tomografia axial computadorizada ou ressonância magnética) ou outros.<sup>22</sup> O electroencefalograma não é utilizado em clínica de cefaleias.

Pessoas com enxaqueca hemipléica, basilar, oftalmopléica, retiniana, aura sem cefaleia ou complicações de enxaqueca devem também ser encaminhadas para um neurologista.

## TRATAMENTO

O tratamento da enxaqueca tem por objectivo eliminar a dor e os sintomas associados durante a crise, impedir a ocorrência de novas crises ou diminuir a sua frequência e melhorar a qualidade de vida dos doentes. Estes devem compreender que o tratamento não consegue eliminar as crises mas diminui a intensidade e frequência das mesmas.<sup>23,24</sup>

Antes de qualquer atitude terapêutica específica devemos iniciar o tratamento com medidas gerais que consistem em modificar alguns comportamentos (Quadro II).<sup>25</sup>

O doente deve ser instruído no sentido de elaborar um diário ou um calendário onde registará os dias em que teve cefaleia (ou cefaleias) e o primeiro dia da menstruação, utilizando para isso diferentes símbolos.

Alguns doentes preferem, por razões várias, o tratamento não farmacológico precedendo ou substituindo o farmacológico.

O tratamento não farmacológico consiste na utilização de técnicas específicas de relaxamento, técnicas de retrocontrolo biológico (*biofeedback*), psicoterapia, acupunctura e ainda as técnicas cognitivo-comportamentais<sup>26</sup> (com ou sem relaxamento). As técnicas de relaxamento e o *biofeedback* conseguem uma melhoria em cerca de 50% dos casos, sobretudo quando associadas, e a sua eficácia pode manter-se durante meses.<sup>26,27</sup> A acupunctura como tratamento não farmacológico tem sido referida como eficaz no tratamento da enxaqueca. Em 2001, uma revisão da Cochrane concluiu que este método de tratamento era eficaz, mas trabalhos mais recentes contestam aquela conclusão.<sup>28</sup>

O tratamento farmacológico pode ser sintomático e/ou profilático. O tratamento sintomático utiliza-se isoladamente, no caso em que as crises são leves a moderadas, muito pouco frequentes e quase nada incapacitantes. Se as crises são moderadas a severas e têm grande impacto na qualidade de vida do doente utiliza-se a associação dos tratamentos sintomático e profilático. A escolha do tratamento depende não só do tipo e intensidade da enxaqueca mas também dos sintomas e doenças associadas.

Se as crises são leves a moderadas são tratadas com fármacos inespecíficos. Os analgésicos habitualmente utilizados são o paracetamol (500 a 1.000 mg), o ácido acetilsalicílico (500 a 1.000 mg), o acetilsalicilato de lisina (500 a 1.000 mg) ou os anti-inflamatórios não esteróides, sendo os mais usados o ácido mefenâmico (240 a 720 mg), o cetoprofeno (100 a 200 mg), o diclofenac (50 a 100 mg), o ibuprofeno (400 a 800 mg), a indometacina (25 a 50 mg) e o naproxeno (250 a 500 mg).



## QUADRO II

## COMPORTAMENTOS A MODIFICAR

## PODE AJUDAR

- Sono regular
- Exercício regular
- Refeições regulares
- Abolir o chocolate, álcool e cafeína
- Abolir as comidas com tiramina
- Abolir o glutamato monossódico
- Limitar ingestão de medicamento
- Controlar o "stress"

## TALVEZ POSSA AJUDAR

- Abolir os produtos lácteos
- Abolir os citrinos
- Abolir os anticoncepcionais orais
- Os fármacos vasodilatadores
- Evitar odores: perfumes, tabaco
- Elaborar um calendário das crises
- Registrar a ingestão de medicação analgésica

Quadro II – Comportamentos a modificar  
(Adaptado de: Headache in Clinical Practice - Silbersteen, Lipton, Goadsby)

A escolha do fármaco depende da idade e da patologia acompanhante do doente.

Nas crianças com menos de 15 anos recomenda-se o uso do paracetamol, pelo risco da associação do ácido acetilsalicílico e do acetilsalicilato de lisina com a síndrome de Reye.<sup>24,29</sup>

Nas crises moderadas a graves os fármacos usados são específicos para a enxaqueca. A terapêutica de eleição até à década de 90 eram os derivados da cravagem do centeio. A ergotamina era eficaz nas crises moderadas e severas. Contudo, os efeitos secundários da ergotamina são vários, frequentes e potencialmente graves, como por exemplo o ergotismo. Também os doentes que usam ergotamina mais de uma vez por semana estão em risco de desenvolver uma cefaleia dependente da ergotamina pelo que esta deve ser cuidadosamente prescrita. A dose recomendada para a 1ª toma é de 1 a 2 mg e pode repetir-se não ultrapassado os 4 mg por dia, 8 mg por semana e 12 mg por mês. Estes fármacos não devem usar-se nas 24 horas antes ou após o uso de triptanos, pelo risco de provocarem vasoconstrição acentuada e poderem originar quadros graves de isquemia. Actualmente, a ergotamina só existe comercializada em associação com ou-

tros fármacos, não constituindo uma boa opção terapêutica.

Os triptanos surgiram na década de 90, fruto dos conhecimentos do papel da serotonina na fisiopatologia da enxaqueca. São agonistas 5HT<sub>1B/D</sub> e constituíram um grande avanço no tratamento da enxaqueca. O primeiro a ser comercializado foi o sumatriptano, sob a forma de injeção subcutânea (6 mg). Posteriormente, surgiu em comprimidos na dose de 50 mg e sob a forma nasal. Actualmente, existem no mercado para além do sumatriptano, o zolmitriptano, forma oral ou sublingual na dose de 2,5 e 5 mg (dose máxima/dia 10 mg), tendo recentemente ficado disponível sob a forma nasal. Há ainda o almotriptano (comprimidos de 12,5 mg, dose máxima por dia 37,5 mg), o naratriptano (comprimidos de 2,5 mg) e o rizatriptano (na dose de 10 mg).

Na enxaqueca com aura os triptanos só devem ser administrados após a aura.<sup>30</sup> As contra-indicações, quer da ergotamina quer dos triptanos, são a gravidez, a hipertensão arterial e a doença vascular (coronária, cerebral ou periférica). Quando a dose média recomendada de qualquer triptano não surte efeito terapêutico, a administração de mais doses durante a crise não é eficaz. As náuseas, os vômitos, a foto e a fonofobia são igualmente aliviados por estes fármacos.<sup>30,31</sup>

Se as crises forem extraordinariamente

severas, muito prolongadas e refractárias à medicação poder-se-á recorrer ao internamento do doente e utilizar corticoterapia (prednisolona 40 a 60 mg/dia durante 3 a 5 dias ou dexametasona 8 a 16 mg/dia por via intramuscular ou endovenosa), soroterapia e benzodiazepinas, se necessário.

Para além do tratamento na fase aguda, se a crise de enxaqueca ocorre mais de duas vezes por mês, se é suficientemente severa e interfere com a qualidade de vida do doente, torna-se necessário explicar-lhe a vantagem de tomar um profiláctico. A duração do tratamento é variável (3 a 6 meses), dependendo da severidade, frequência e duração das crises, bem como do tempo de evolução da sintomatologia e do tipo de fármaco a utilizar.

#### **Quando usar o tratamento profiláctico?**

1. Quando ocorrem 2 ou mais crises por mês com incapacidade de 3 ou mais dias.
2. Nos casos de contra-indicação ou ineficácia da medicação sintomática.
3. Se o doente usa medicação aguda mais que duas vezes/semana.
4. Em casos especiais, como enxaqueca hemipléica ou crises raras que levam ao risco de alterações neurológicas permanentes.

Dos fármacos profilácticos, os  $\beta$ -bloqueadores são os de primeira linha em doentes não asmáticos, sem diabetes tipo 1, insuficiência cardíaca congestiva ou isquemia periférica. A sua prescrição deve ser evitada nos casos de enxaqueca com aura prolongada ou sintomas neurológicos focais de grande intensidade.<sup>32</sup> O propranolol é o mais usado, sendo que mesmo em doses tão baixas como 1 mg / kg de peso demonstrou ser eficaz, diminuindo em 50% a frequência e a gravidade das crises.<sup>32-34</sup> Sobre os antagonistas do cálcio, existem actualmente estudos comprovativos da eficácia da nimodipina como preventi-

vo nas crianças.<sup>35</sup> A flunarizina é eficaz em doses de 5 a 10 mg/dia,<sup>36</sup> sendo a sua eficácia comprovada por vários estudos,<sup>29,36</sup> contudo a sua administração não deve ser recomendada nos doentes com tremor e com tendência para a obesidade. A eficácia do verapamil foi comprovada nas doses de 240 a 320 mg/dia.<sup>37</sup>

Entre os antidepressivos, a amitriptilina continua a ser o fármaco de primeira escolha, pela sua eficácia na prevenção da enxaqueca, mesmo em doses baixas, independentemente do seu efeito antidepressivo, o que foi demonstrado por vários estudos.<sup>29,32</sup> As doses utilizadas habitualmente situam-se entre 12,5 mg e 25 mg por dia.

Dos anticonvulsivantes, a eficácia do divalproato de sódio foi comprovada em adultos na dose de 800 a 1500 mg por dia.<sup>38</sup> Mais recentemente, o topiramato tem sido recomendado e tem sido comprovada a sua acção com doses de 100 mg por dia.<sup>39</sup>

Na profilaxia da enxaqueca menstrual, o uso de anti-inflamatórios não esteróides, como o naproxeno e o ácido mefenâmico, foi também bem estudado. O naproxeno inicia-se sete dias antes da data esperada para o início do fluxo menstrual, na dose de 500 mg, duas vezes por dia.<sup>40,41</sup> O ácido mefenâmico está igualmente comprovado na mesma situação e o seu uso é recomendado 7 dias antes da data esperada para a enxaqueca, na dose de 1 cápsula (240 mg) 3 vezes ao dia. Não é de aconselhar, contudo, o uso diário dos mesmos como profilácticos noutros tipos de enxaqueca pelas possíveis e graves reacções adversas.<sup>42</sup>

As hormonas, nomeadamente os estrogéneos, também podem ser utilizadas como profilácticos no caso da enxaqueca menstrual, na forma de gel<sup>32,43</sup> ou sistemas transdérmicos contendo estradiol (geralmente 2 a 4, libertando 100 $\mu$ g de estradiol/dia). Se as crises forem extraordinariamente



graves pode haver necessidade de suprimir as oscilações hormonais próprias do ciclo menstrual, recorrendo ao uso da pílula anticoncepcional combinada e pouco doseada, tomada continuamente durante 3 a 4 ciclos ou aos implantes de estradiol que vão abolir a menstruação durante pelo menos 6 meses<sup>44</sup> ou ainda o raloxifeno.<sup>45,46</sup>

Recentemente tem sido referido o uso de toxina botulínica como profilático da enxaqueca. Os resultados têm sido entusiasmantes não só pela diminuição do número de crises/ano nos doentes tratados com toxina botulínica tipo A, como na redução dos gastos com o tratamento e do número de dias de faltas ao trabalho em comparação com os grupos não tratados ou tratados com as drogas habituais.<sup>47</sup>

### **Indicações para admissão hospitalar<sup>25</sup>**

#### **Emergência ou urgência**

- Variantes de enxaqueca, como a enxaqueca hemipléica familiar
- Suspeita de infecção do sistema nervoso central
- Suspeita de doença vascular aguda
- Intoxicação por drogas
- Mal de enxaquecas
- Cefaleia severa e prolongada que não responde à medicação no ambulatório

#### **Deve ser enviada à consulta hospitalar**

- Cefaleia que interfere drasticamente com a actividade do dia a dia
- Cefaleia crónica diária ou a que não responde a tratamento agressivo
- Cefaleia complicada com alterações psiquiátricas ou depressão grave
- Cefaleia que se acompanha do doença médica ou cirúrgica
- Cefaleia que requer a utilização simultânea de vários fármacos
- Cefaleia complicada com abuso medicamentoso

### **REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

1. Goadsby PJ. Pathophysiology of headache. In: Silberstein SD, Lipton RB, Dalessio DJ, editors. Wolff's headache and other head pain. 7th ed. New York: Oxford University Press; 2001. p. 57-72.
2. Sanchez del Rio M, Alvarez Linera J. Functional neuroimaging of headaches. *Lancet Neurol* 2004 Nov; 3 (11): 645-51.
3. Kruuse C, Thomsen LL, Birk S, Olesen J. Migraine can be induced by sildenafil without changes in middle cerebral artery diameter. *Brain* 2003 Jan; 126 (Pt 1): 241-7.
4. Leão AA. Spreading depression of activity in cerebral cortex. *J Neurophysiol* 1944; 7 (6): 359-90.
5. Olesen J, Friberg L, Olesen TS, Iversen HK, Lassen NA, Andersen AR, et al. Timing and topography of cerebral blood flow, aura and headache during migraine attacks. *Ann Neurol* 1990 Dec; 28 (6): 791-8.
6. Hadjikhani N, Sanchez del Rio M, Wu O, Schwartz D, Bakker D, Fiscal B, et al. Mechanisms of migraine aura revealed by functional MRI in human visual cortex. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001 Apr 10; 98 (8): 4687-92.
7. Goadsby PJ, Lipton RB, Ferrari MD. Migraine: current understanding and treatment. *N Engl J Med* 2002 Jan 24; 346 (4): 257-70.
8. Moskowitz MA. The neurobiology of vascular head pain. *Ann Neurol* 1984 Aug; 16 (2): 157-68.
9. Burstein R, Collins B, Jakubowski M. Defeating migraine pain with triptans: a race against the development of cutaneous allodynia. *Ann Neurol* 2004 Jan; 55 (1): 19-26.
10. Buzzi MG, Dimitriadou V, Theoharides TC, Moskowitz MA. 5-hydroxytryptamine receptor agonists for the abortive treatment of vascular headaches block mast cell, endothelial and platelet activation within the rat dura mater after trigeminal stimulation. *Brain Res* 1992 Jun 26; 583 (1-2): 137-49.
11. Silberstein SD, Stiles A, Young WB, Rozen TD. Pathophysiology of migraine. In: An atlas of headache. New York: Parthenon Publishing Group; 2002. p. 29-30.
12. Weiller C, May A, Limmroth V, Juptner M, Kaube H, Schayck RV, et al. Brain stem activation in spontaneous human attacks. *Nat Med* 1995 Jul; 1 (7): 658-60.
13. Goadsby PJ. Recent advances in the diagnosis and management of migraine. *BMJ* 2006 Jan 7; 332 (7532): 25-9.
14. Silberstein SD. Migraine pathophysiology and its clinical implications. *Cephalalgia* 2004; 24 Suppl 2: 2-7.
15. Giffin NJ, Ruggiero L, Lipton RB, Silberstein SD, Tvedskov JF, Olesen J, et al. Premonitory symptoms in migraine: an electronic diary study. *Neurology* 2003 Mar 25; 60 (6): 935-40.
16. Lempert T, Neuhauser H. Migrainous vertigo. *Neurol Clin* 2005 Aug; 23 (3): 715-30.
17. Russell MB, Iversen HK, Olesen J. Im-

proved description of the migraine aura by a diagnostic aura diary. *Cephalalgia* 1994 Apr; 14 (2): 107-17.

18. Alonso I, Barros J, Tuna A, Seixas A, Coutinho P, Sequeiros J, et al. A novel R1347Q mutation in the predicted voltage sensor segment of the P/Q-type calcium-channel  $\alpha$ -subunit in a family with progressive cerebellar ataxia and hemiplegic migraine. *Clin Genet* 2004 Jan; 65 (1): 70-2.

19. Alonso I, Barros J, Tuna A, Coelho J, Sequeiros J, Silveira I, et al. Phenotypes of spinocerebellar ataxia type 6 and familial hemiplegic migraine caused by a unique CACNA1A missense mutation in patients from a large family. *Arch Neurol* 2003 Apr; 60 (4): 610-4.

20. Olesen J. Some clinical features of the acute migraine attack: an analysis of 750 patients. *Headache* 1978 Nov; 18: 268-71.

21. Headache Classification Committee of the International Headache Society. Classification and diagnosis criteria for headache disorders, cranial neuralgias and facial pain. *Cephalalgia* 2004, 24 Suppl 1: 8-160.

22. Frishberg BM, Rosenberg JH, Matchar DB, McCroary DC, Pietrzak MP, Rozen TD, et al. Evidence-based guidelines in the primary care setting: neuroimaging in patients with non-acute headache. Disponível em: URL: <http://www.aan.com/professionals/practice/pdfs/gl0088.pdf> [accedido em 04-08-2006].

23. D'Amico D. Treatment strategies in migraine patients. *Neurol Sci* 2004 Oct; 25 Suppl 3: S242-3.

24. Pereira Monteiro JM. As cefaleias na clínica geral. Porto: Coopertipo; 1986.

25. Silberstein S, Lipton R, Goadsby P. *Headache in clinical practice*. Oxford: Isis Medical Media; 1998.

26. Holroyd KA. Psychological and behavioral techniques. In: Olesen J, Tfelt-Hansen P, Welch KM, editors. *The Headaches*. New York: Raven Press; 1993. p. 515-20.

27. Melis PM, Rooimans W, Spierings EL, Hoogduin CA. Treatment of chronic tension-type headache with hypnotherapy: a single blind time controlled study. *Headache* 1991 Nov; 31 (10): 686-9.

28. Schoonman GG, Wiendels NJ, Ferrari MD. Acupunctuur bij de profylactische behandeling van migraine; voorlopig geen bewijs van effectiviteit [Still no proof of the efficacy of acupuncture in the prevention of migraine]. *Ned Tijdschr Geneeskd* 2004 Oct 30; 148 (44): 2165-6.

29. Machado MG, Colaço MJ. Cefaleias de interesse para o clínico geral. *Rev Port Clin Geral* 1989; 6 (2): 45-50.

30. Ferrari MD, Haan J. Drug treatment of migraine Attacks. In: Goadsby PJ, Silberstein SD, editors. *Blue Books of Practical Neurology: Headache*. London: Butterworth-Heinemann; 1997. p. 117-30.

31. Lindler SL. Subcutaneous sumatriptan in the clinical setting: the first 50 consecutive pa-

tients with acute migraine in a pediatric neurology office practice. *Headache* 1996 Jul-Aug; 36 (7): 419-22.

32. James WL. Preventive treatment in migraine. In: Goadsby PJ, Silberstein SD, editors. *Blue Books of Practical Neurology: Headache*. London: Butterworth-Heinemann; 1997. p. 131-41.

33. Pascual J, Polo JM, Berciano J. The dose of propranolol for migraine prophylaxis: efficacy of low doses. *Cephalalgia* 1989 Dec; 9 (4): 287-91.

34. Sudilovsky A, Elkind AH, Ryan RE Sr, Saper JR, Stern MA, Meyer JH. Comparative efficacy of nadolol and propranolol in the management of migraine. *Headache* 1987 Sep; 27 (8): 421-6.

35. Battistella PA, Ruffilli R, Moro R, Fabiani M, Bertoli S, Antolini A, et al. A placebo-controlled crossover trial of nimodipine in pediatric migraine. *Headache* 1990 Apr; 30 (5): 264-8.

36. Bassi P, Brunati L, Rapuzzi B, Alberti E, Mangoni A. Low dose flunarizine in the prophylaxis of migraine. *Headache* 1992 Sep; 32 (8): 390-2.

37. Solomon GD. Verapamil in migraine prophylaxis: a five year review. *Headache* 1989 Jul; 29 (7): 425-7.

38. Hering R, Kurittky A. Sodium valproate in the prophylactic treatment of migraine: a double-blind study versus placebo. *Cephalalgia* 1992 Apr; 12 (2): 81-4.

39. Silberstein SD. Topiramate in migraine prevention: evidence-based medicine from clinical trials. *Neurol Sci* 2004 Oct; 25 Suppl 3: S244-5.

40. Sances G, Martignoni E, Fioroni L, Blandini F, Facchinetti F, Nappi G. Naproxen sodium in menstrual migraine prophylaxis: a double blind placebo controlled study. *Headache* 1990 Nov; 30 (11): 705-9.

41. Szekely B, Merryman S, Croft H, Post G. Prophylactic effects of naproxen sodium on perimenstrual headache: a double blind placebo controlled study. *Cephalalgia* 1989; 9 (Suppl 10): 452-3.

42. Al-Waili NS. Treatment of menstrual migraine with prostaglandin synthesis inhibitor mefenamic acid: double-blind study with placebo. *Eur J Med Res* 2000 Apr 19; 5 (4): 176-82.

43. Dennerstein L, Morse C, Burrows G, Oats J, Brown J, Smith M. Menstrual migraine: a double blind trial of percutaneous estradiol. *Gynecol Endocrinol* 1988 Jun; 2 (2): 113-20.

44. Fettes I. Menstrual migraine: methods of prevention and control. *Postgrad Med* 1997 May; 101 (5): 67-70, 73-7.

45. Boyle CA. Management of menstrual migraine. *Neurology* 1999; 53 (4 Suppl 1): S14-8.

46. Granella F, Sances G, Messa G, de Marinis M, Manzoni GC. Treatment of menstrual migraine. *Cephalalgia* 1997 Dec; 17 Suppl 20: 35-8.

47. Gruener G, Jay W. Treatment of headache with botulinum toxin administration. *Semin Ophthalmol* 2003 Dec; 18(4): 200-4.