

ENXAQUECA

Da Clínica para a Etiopatogenia

Isabel Pavão MARTINS

RESUMO

A enxaqueca é uma das doenças neurológicas mais frequentes, com grande impacto social e económico nos países industrializados. É uma cefaleia episódica, tipicamente unilateral e pulsátil, associada a queixas gastro intestinais, intolerância aos estímulos sensoriais e, em 20% dos doentes, sintomas neurológicos transitórios que se designam por *aura*.

Estudos genéticos, neurofisiológicos e de imagiologia funcional têm vindo a mostrar que a enxaqueca é uma doença primariamente neuronal e não apenas vascular, como anteriormente se defendia. De facto, as pessoas com enxaqueca têm uma maior excitabilidade cortical e fraca habituação aos estímulos sensoriais. O início das crises, particularmente durante a *aura*, associa-se a uma onda de despolarização, seguida de diminuição da actividade metabólica cortical que não atinge o limiar de isquémia. Este fenómeno estimula terminações nervosas do trigémio e desencadeia o reflexo trigemino vascular, responsável por alterações reversíveis da parede vascular e dor cefálica. Numa forma rara de enxaqueca, a enxaqueca hemiplegica familiar, foram identificadas três mutações genéticas. Todas elas afectam os canais iónicos da membrana celular, promovendo a despolarização ou dificultando a repolarização das membranas neuronais. Estes defeitos podem explicar a acção profiláctica, na enxaqueca, de fármacos estabilizadores das membranas neuronais, como os anti-epilepticos, corroborando assim a patogenia neurogenea das crises.

Os recentes avanços na compreensão da patogenia da enxaqueca têm permitido desenvolver novos alvos de intervenção farmacológica, que poderão vir a melhorar significativamente a qualidade de vida dos doentes.

SUMMARY

MIGRAINE

Migraine is one of the most common neurological disorders, with a significant social and economic impact. It is characterized by a constellation of symptoms including headache, nausea or vomiting, intolerance to sensory stimuli and, in 20% of patients, transient neurological signs (the *aura*). In this article we review new advances on its pathogenesis, based on clinical and experimental data.

Recent evidence has shown that, contrary to previous beliefs, migraine is primary a neurogenic disorder. Genetic studies have associated some rare forms of migraine to the mutations of genes that code ionic channels, suggesting that trans-membrane ionic imbalance is a possible pathogenic mechanism for the attacks. Genetic factors may modulate the vulnerability to suffer the attacks in response to environmental/internal triggers. Direct stimulation of the arterial wall is not a provocative factor for the attacks, contrary to stimuli that act primary on the nervous system. It has also been shown that individuals with migraine have an enhanced cortical excitability and lack of habituation. Functional neuroimaging studies have provided evidence that during the attacks there is an abnormal metabolic activity in the cortex and the brainstem. As waves of metabolic

I.P.M.: Instituto de Medicina Molecular. Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa. Lisboa

© 2009 CELOM

depression travel slowly across the cerebral cortex (cortical spreading depression), trigeminal nerve terminals surrounding meningeal arteries are stimulated eliciting a trigemino vascular reflex that explains subsequent vascular changes and headache. Drugs that stabilize nerve membranes and decrease neuronal excitability are effective in migraine prophylaxis.

This recent evidence can be used in experimental models to test drugs aimed to new targets, developed to inhibit the cascade of events associated to migraine at different points, based on more fine grain knowledge of migraine pathogenesis.

INTRODUÇÃO

A enxaqueca é uma das doenças neurológicas mais frequentes e com maior impacto social e económico nos países industrializados¹. Embora internacionalmente seja designada por *migraine*, no Português e no Castelhana prefere-se-lhe a expressão enxaqueca proveniente do árabe *ax-xaqiqâ*.

Nas últimas décadas verificaram-se progressos notáveis no esclarecimento da etiopatogenia desta entidade, através da biologia molecular e das técnicas de imagem. Contudo, continuam a existir hiatos na sua compreensão, ainda não foi possível identificar um marcador biológico fidedigno, nem desenvolver terapêuticas eficazes para todas as suas manifestações. O diagnóstico da enxaqueca continua a ser essencialmente clínico.

Neste artigo faremos uma revisão do estado actual dos conhecimentos sobre a patogenia da enxaqueca, o seu impacto social e a sua abordagem terapêutica, com enfoque particular na terapêutica farmacológica.

ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS, CO-MORBILIDADE E IMPACTO SOCIAL DA ENXAQUECA

A enxaqueca afecta 6 a 20% dos adultos nos países industrializados², incluindo em Portugal³, dependendo do género e da idade. De acordo com um estudo longitudinal, realizado nos EUA², a sua prevalência tem-se mantido estável ao longo da última década.

Em geral, as primeiras manifestações da enxaqueca ocorrem na juventude ou no início da vida adulta, embora também possa iniciar-se na infância pois afecta cerca de 6 % das crianças até aos 15 anos de idade. A sua prevalência aumenta rapidamente partir da adolescência e atinge o pico pelos 40 anos, idade em que atinge, aproximadamente, 20% das mulheres e 10% dos homens. Depois dos 50 anos verifica-se uma diminuição progressiva da prevalência, constituindo uma causa pouco habitual de cefaleias no idoso.

As crises de enxaqueca podem ser muito incapacitantes, quer pela dor quer pelos sintomas associados. Esta

incapacidade, associada à sua elevada prevalência, levou a Organização Mundial de Saúde a colocar a enxaqueca em 19º lugar na lista de doenças que condicionam maior número de anos vividos com incapacidade. Efectivamente, a enxaqueca é uma importante causa de absentismo laboral, diminuição da produtividade e consumo de cuidados de saúde, condicionando elevados custos económicos^{1,2}.

Os estudos epidemiológicos também têm permitido identificar patologias que são significativamente mais frequentes nos indivíduos que sofrem de enxaqueca do que na população em geral^{4,5}. Entre elas encontram-se, a doença cerebrovascular (particularmente na enxaqueca com aura), o tremor essencial, perturbações da ansiedade, depressão e doença bipolar, epilepsia (sobretudo na enxaqueca com aura visual) e as síndromas vertiginosas. As perturbações do sono também são particularmente frequentes, pelo menos em estudos clínicos⁶.

Os mecanismos subjacentes a estas associações são vários, pois podem representar a partilha de factores genéticos ou de risco, mecanismos patogénicos comuns (a enxaqueca e a epilepsia, por exemplo, podem partilhar uma maior excitabilidade cortical) ou relações causa-efeito. Este conhecimento tem contribuído para sensibilizar os clínicos para a detecção precoce das patologias associadas e adequar a terapêutica, com maior benefício para o doente. Destes estudos resultaram ainda recomendações, nomeadamente sobre o uso de contraceptivos orais em mulheres com enxaqueca⁷.

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

As crises de enxaqueca consistem numa constelação muito típica de sintomas entre os quais se destacam a cefaleia, a intolerância aos estímulos sensoriais, as náuseas ou vómitos e os sintomas neurológicos transitórios ou *aura*. Todavia, as manifestações têm grandes variações individuais e podem modificar-se ao longo da vida. Esta variabilidade, assim como a ausência de marcadores biológicos, constitui uma das principais dificuldades ao

seu estudo. A elaboração de critérios operacionais para o diagnóstico das cefaleias, pela International Headache Society^{8,9} (Quadro 1), permitiu uniformizar conceitos e tem sido um factor fundamental para a investigação desta entidade. Só desta forma foi possível documentar a sua prevalência e avaliar as suas repercussões sociais e económicas.

Uma crise completa de enxaqueca inclui quatro fases: pródromos, aura, cefaleia e pós-dromos. A relação entre estas quatro fases não está totalmente esclarecida.

Os pródromos, ou sintomas premonitórios, são manifestações que antecedem a crise em horas ou 2-3 dias¹⁰. São reportados por 20-60% dos doentes e, por vezes, são muito consistentes no mesmo indivíduo. Consistem em sensação de fadiga, dificuldade de concentração, sonolência, bocejo incoercível, alterações do humor, rigidez cervical, apetência por determinados alimentos ou retenção hídrica. Estes sintomas, que sugerem uma disfunção neuro-endócrina (hipotalâmica) ou cerebral difusa, demonstram que a crise se inicia muito antes da fase álgica.

Em cerca de 20% dos doentes as crises são antecedidas de uma *aura*, isto é, sintomas neurológicos focais que se instalam progressivamente e duram, em média, 20 minutos⁸. As auras mais frequentes são as visuais (80%), seguindo-se as somato-sensoriais, as perturbações da linguagem e da articulação verbal e, muito raramente, os sin-

tomas motores (hemiparesia). Os sintomas da aura podem começar por fenómenos positivos (fotopsia, espectro de fortificação, na aura visual) que dão lugar a fenómenos negativos (escotomas, ou perda de visão). Instalam-se de forma progressiva e sofrem uma *marcha anatómica*, ou seja, deslocam-se de acordo com a sua representação cortical. Os sintomas visuais estendem-se, tipicamente, do centro para a periferia do campo visual, enquanto os sensitivos têm um tropismo particular para a região queiro-oral. A afasia (com anomia, parafasias) é o sintoma cognitivo mais frequente. Muito mais raras são as auras cognitivas do hemisfério direito como a amnésia topográfica^{11,12}, a mão alienígena ou o *neglect*. Por definição operacional (Quadro 1)⁸, estes sintomas são unilaterais, demoram mais de cinco minutos a instalar-se e duram menos de uma hora. Os sintomas motores (hemiparésia ou hemiplegia) duram habitualmente mais tempo e caracterizam a enxaqueca hemiplegica, familiar ou esporádica.

A fase álgica caracteriza-se por uma cefaleia tipicamente unilateral, referida sobretudo à região temporo-orbitária ou hemicraniana, que muda de lado nas diferentes crises. É intensa, pulsátil e associa-se a intolerância aos estímulos sensoriais: a luz, o ruído, o cheiro, o esforço físico e o movimento¹³. À cefaleia associam-se sintomas autonómicos, sobretudo gastrointestinais, como as náuseas ou os vómitos e sintomas vaso motores (palidez, vasoconstricção

Quadro 1– Critérios operacionais para o diagnóstico de enxaqueca sem aura e de aura típica, definidos pela International Headache Society (2004).

Enxaqueca sem Aura	Aura Típica com Cefaleia típica
A. Pelo menos 5 crises cumprindo os critérios B-D	A. Pelo menos 2 crises cumprindo os critérios B-D
B. Cefaleia que dura 4-72 horas (s/ tratamento ou c/ tratamento ineficaz)	B. Aura consistindo em, pelo menos, um dos seguintes, mas sem nenhuma parésia <ol style="list-style-type: none"> 1. Sintomas visuais completamente reversíveis incluindo características positivas e/ou negativas 2. Sintomas sensitivos completamente reversíveis, incluindo características positivas e /ou negativas 3. Afasia completamente reversível
C. A cefaleia preenche pelo menos 2 das seguintes características: <ol style="list-style-type: none"> 1. localização unilateral 2. carácter pulsátil 3. intensidade moderada or severa 4. exacerbação por (ou levando o indivíduo a evitar) actividades físicas de rotina (caminhar, subir escadas) 	C. Pelo menos dois dos seguintes: <ol style="list-style-type: none"> 1. Sintomas visuais homónimos e/ou sintomas sensitivos unilaterais 2. Pelo menos um sintoma de aura desenvolve-se gradualmente durante ≥ 5 minutos e/ou diferentes sintomas de aura ocorrem em sucessão durante ≥ 5 minutos 3. Cada sintoma dura entre 5 e 60 minutos
D. Durante a cefaleia existe pelo menos um dos seguintes sintomas ou sinais: <ol style="list-style-type: none"> 1. náusea e/ou vómitos 2. fotofobia e fonofobia 	D. Cefaleia preenchendo os critérios B-D para Enxaqueca sem aura, começa durante ou segue-se à aura num período de 60 minutos
E. Não atribuída a outra alteração	E. Não atribuível a outra alteração

periférica, sensação intensa de frio). Sintomas menos conhecidos, mas muitas vezes referidos, são os cognitivos, sobretudo as dificuldades de atenção, planeamento, monitorização ou outras funções executivas e irritabilidade¹⁴. Durante a fase álgica o doente modifica o seu comportamento. Deita-se, isola-se, tenta ficar imóvel, evita todos os estímulos sensoriais e procura alívio através da aplicação de frio, da compressão local e da ingestão de bebidas com cafeína, entre outras medidas. Tal não se verifica noutras cefaleias primárias, como a cefaleia de tensão¹⁵.

Alguns doentes apresentam ainda alodínia, isto é, uma sensibilização cutânea extrema que condiciona a transformação de estímulos tácteis em dor¹⁶. Mas não é apenas a pele que fica sensível, as próprias estruturas intra-cranianas também desencadeiam dor em resposta a estímulos que habitualmente a não provocam, como os movimentos bruscos da cabeça¹³.

Com o desaparecimento da cefaleia, alguns doentes passam ainda por uma fase pós-drómica ou de resolução. Embora já não sintam dor, mantêm as queixas cognitivas e a intolerância aos estímulos.

No adulto as crises duram entre 4 a 72 horas e não são claros os mecanismos que levam à sua resolução. Sabe-se que, nas crianças, as crises aliviam frequentemente após o vômito e o sono, mas esta é uma área pouco explorada e que pode ser fundamental para melhorar a intervenção terapêutica.

Existem inúmeras variantes da crise: auras isoladas, crises com défice neurológico prolongado, crises com poucos sintomas associados. As características da enxaqueca também se modificam ao longo da vida pois, com a idade, as crises tornam-se mais longas e têm menos sintomas associados.

ETIOPATOGENIA

Factores Genéticos

É hoje aceite que a enxaqueca tem uma causa multifactorial e os factores genéticos explicam cerca de 50% da vulnerabilidade. O risco de enxaqueca entre os familiares de primeiro grau é 1,9 e 3,8 vezes superior ao da população em geral, respectivamente para a enxaqueca sem aura e com aura¹⁷. Foi na enxaqueca hemipléctica familiar (EHF), que se identificou a primeira mutação genética associada à enxaqueca. A EHF é uma forma rara de enxaqueca, de transmissão autosómica dominante, que se caracteriza pela presença de hemiplegia durante as crises. Até ao momento já foram identificadas três mutações¹⁸, nomeadamente em famílias portuguesas¹⁹⁻²¹. Na primeira variante descrita (EHF1), o defeito, localizado no cromossoma 19p13, afec-

ta o gene *CACNA1A*, que codifica a subunidade $\alpha 1$ dos canais de cálcio. Os canais de cálcio estão relacionados com a libertação de serotonina e neurotransmissores excitatórios como o glutamato. Na EHF2 a mutação afecta o gene que codifica da subunidade $\alpha 2$ da bomba de sódio *ATP1A2*, localizado no cromossoma 1q21-23. Esta mutação foi também descrita na enxaqueca basilar familiar. O terceiro defeito (EHF3) encontra-se no cromossoma 2q24, no gene *SCNA1*, que codifica os canais de sódio neuronais, dependentes da voltagem. Ou seja, todos os defeitos encontrados afectam genes responsáveis pela estabilidade iónica da membrana celular, quer pela manutenção quer na reposição do seu gradiente iónico. Estes achados fundamentam a teoria que explica a enxaqueca como uma *canalopatía* neuronal, um grupo de doenças caracterizadas por disfunções do equilíbrio iónico transmembrana, que predispoem à sua despolarização ou à maior dificuldade na repolarização. É possível que existam outras mutações, pois cerca de 1/3 dos doentes com EHF não apresentam nenhum dos defeitos descritos. A mutação do gene *CACNA1A* também já foi observada em casos de enxaqueca hemipléctica esporádica, mas ainda não foram encontradas quaisquer mutações deste tipo na enxaqueca sem aura, apesar das duas variantes mais comuns da enxaqueca (com aura e sem aura) se associarem na mesma família e, nomeadamente, em famílias com EHF. Estes aspectos suportam a teoria da heterogeneidade nosológica da enxaqueca.

Mecanismos Desencadeantes

Os factores genéticos têm sido interpretados como moduladores do limiar para desencadear crises. Quanto menor for a predisposição genética, mais elevado será esse limiar, sendo necessária uma maior intervenção de factores ambientais para precipitar as crises. Os desencadeantes mais frequentes são as variações hormonais, as bebidas alcoólicas, os estímulos visuais, as alterações do sono e o *stress*. De acordo com a hipótese da modulação do limiar, qualquer pessoa pode sofrer uma crise isolada ou ocasional de enxaqueca, desde que seja sujeita a estímulos suficientemente intensos¹⁷. Existe alguma evidência nesse sentido. Por exemplo, os episódios de hipoglicémia, em diabéticos insulino-dependentes, são por vezes seguidos de uma cefaleia tipo enxaqueca, mesmo em indivíduos sem história prévia de crises²². O mesmo fenómeno foi descrito após convulsões generalizadas, intoxicação alcoólica e na sequência de neuro-estimulação do tronco cerebral. É interessante verificar que, ao contrário destes estímulos primariamente neuronais, a tracção e distensão focal dos vasos intra-cranianos não desencadeia crises de enxaqueca, embora provoque dores de cabeça bem localizadas²³.

Alterações Inter Críticas ou Marcadores da Predisposição

Têm sido descritas perturbações neurofisiológicas nos portadores de enxaqueca que podem constituir o terreno para o desenvolvimento das crises. Uma delas é a maior excitabilidade do córtex cerebral a vários tipos de estímulos (estímulos visuais, estimulação magnética) e a menor habituação à estimulação^{24,25}. Estas características poderão corresponder, do ponto de vista comportamental, a uma menor tolerância destes indivíduos aos estímulos sensoriais ou cognitivos. Parte destes defeitos melhoram ou reverterem pós crise. Além disso as formas mais frequentes de enxaqueca, associam-se a diferentes padrões de processamento da dor, a nível atencional e emocional, que se reflectem nos estudos de imagem funcional²⁶.

FISIOPATOLOGIA DA CRISE

A aura da enxaqueca foi inicialmente interpretada como uma isquémia reversível. Contudo, uma análise mais detalhada daqueles sintomas e da sua progressão, apontava para a existência de uma disfunção cortical que se propagava lentamente, no sentido caudo-rostral, sem respeitar os territórios vasculares. Nos anos 40, Aristides Leão²⁷ tinha descrito um fenómeno com características idênticas no cérebro de roedores, que designou por *depressão alastrante cortical* (DAC). A DAC surgia em resposta à estimulação nociceptiva cortical e consistia numa onda de excitação seguida de inibição neuronal, que avançava no córtex a uma velocidade de 2 a 6 mm/min. Estudos neurofisiológicos e de neuroimagem funcional (PET scan e RNM funcional), que permitem visualizar o cérebro em tempo real durante as crises de enxaqueca, vieram corroborar a hipótese de se tratar

de um fenómeno idêntico. De facto, durante a aura observa-se uma onda de excitação, seguida de diminuição da actividade metabólica cortical que pode persistir várias horas, e sobrepor-se à fase álgica da crise²⁸. Embora a DAC condicione uma diminuição do fluxo sanguíneo cerebral, este é superior ao limiar da isquémia. A aura é, por conseguinte, um fenómeno primariamente neurogéneo, com um tropismo particular para o córtex occipital e que se espalha no sentido postero-anterior, sem respeitar os territórios vasculares. Habitualmente, a aura poupa as regiões motoras, ao contrário do que sucede nas crises epilépticas. Esta propagação, à velocidade de 2-3 mm/min, é atribuída a alterações do meio extra-celular, resultantes da libertação de potássio, óxido nítrico e glutamato pela despolarização neuronal. A observação de um hipometabolismo *alastrante*, durante crises de enxaqueca sem aura, indica que este fenómeno pode ser sub clínico²⁹ e partilhado por estas duas variantes de enxaqueca, não sendo exclusivo da enxaqueca com aura.

Os estudos de neuro-imagem mostraram ainda que, durante as crises de enxaqueca, existe uma marcada activação metabólica do tronco cerebral³⁰. Esta activação integra estruturas que participam na transmissão e modulação da dor, pelo que alguns autores a interpretam como o

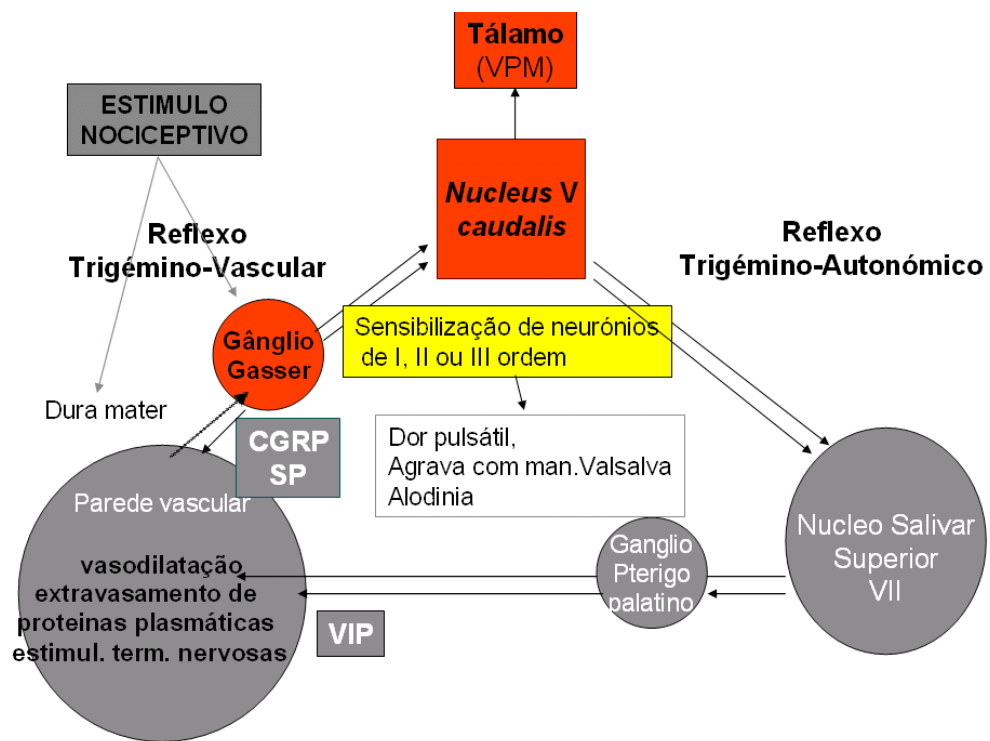


Fig. 1 – Esquema explicativo da fisiopatogenia das crises

Núcleo V = núcleo do trigémino; VII- nervo facial; CGRP-Peptido relacionado com o gene da calcitonina; VIP- polipeptido Intestinal vasoactivo; SP = substancia P; TalamoVPM_ núcleo ventro-postero-mediano do tálamo

ponto *gerador* das crises. Na realidade, ela tanto pode corresponder à participação como à disfunção dos sistemas anti-nociceptivos centrais.

Por conseguinte, o fenómeno inaugural das crises tanto pode ser a DAC como a activação desse *gerador* do tronco cerebral. Em ambos os casos, o fenómeno leva à estimulação do núcleo caudal do trigémio. Como já mencionámos, a DAC leva à libertação de iões de hidrogénio, potássio, NO e ácido araquidónico no espaço extra celular que, por sua vez, vão despolarizar as terminações perivasculares do trigémio³¹, enquanto a activação metabólica do tronco cerebral pode afectar directamente o núcleo do trigémio. A estimulação do gânglio do trigémeo ou do complexo trigémio-espinal (complexo que inclui o núcleo caudal do trigémio (NCT) e as células do corno posterior dos primeiros segmentos da medula cervical), vão desencadear uma cascata de fenómenos neuroquímicos perivasculares. Os neurónios do NCT são ricos em moléculas nociceptivas, como a substância P (SP), neurokinina A e péptido relacionado com o gene da calcitonina (CGRP). A estimulação do NCT provoca uma condução nervosa antidrómica nas fibras do trigémio, que leva à libertação de CGRP e SP nas suas terminações sensitivas (fibras C) perivasculares. Assim se activa o sistema trigémio vascular (STV), principal sistema nociceptivo cefálico, constituído pelo trigémio e pelas suas terminações nervosas meníngeas e perivasculares intracranianas. Da sua activação resulta a dor da crise de enxaqueca.

De facto, a libertação de substâncias nociceptivas e vasoactivas na parede dos vasos cranianos, provoca vasodilatação, aumento da permeabilidade vascular, extravasamento de proteínas plasmáticas, activação plaquetária, inflamação *neurogénea* estéril e, conseqüentemente, dor, por re-transmissão nervosa ortodrómica para o complexo trigémio-espinal.

Assim se inicia um ciclo de retro alimentação, que se pode autonomizar, provocando disparos neuronais espontâneos ou desencadeados por estímulos não nociceptivos¹⁶. Estes disparos podem ter origem no gânglio de Gasser (sensibilização periférica do primeiro neurónio sensitivo), no complexo trigémio-espinal (sensibilização central do segundo neurónio) ou, hipoteticamente, no tálamo. Esta sensibilização é responsável pela manutenção da dor e pela ausência de resposta terapêutica e traduz-se clinicamente pela alodínia, já referida.

Os sintomas gastro-intestinais associados tanto podem resultar da estimulação directa de centros do tronco cerebral, como da activação do sistema parassimpático craniano (núcleo salivar superior) através do reflexo trigémio-autonómico.

TERAPÊUTICA

Medidas Gerais

Existem vários níveis de intervenção na enxaqueca. O primeiro é sem dúvida a relação médico-doente, que desempenha um importante papel no esclarecimento e educação do doente, na identificação dos factores desencadeantes e na prevenção dos factores de cronicidade. Um melhor conhecimento da doença promove uma prevenção mais eficaz e uma melhor adesão à terapêutica. Além disso, diminui medos infundados, aumentando a sensação de controlo, aspecto que é muito relevante na qualidade de vida.

Alguns doentes evoluem para formas crónicas e persistentes de enxaqueca, refractárias ao tratamento³². Crises frequentes, o abuso de medicamentos analgésicos, triptanos ou ergotamina, o *stress* psico-social, as perturbações do sono, a obesidade e história de traumatismo cranio-encefálico prévio, são factores que se associam a esta má evolução. Alguns deles podem ser controlados com anti-depressivos, higiene e tratamento das perturbações do sono, perda de peso e exercício regular.

A terapêutica farmacológica das crises deve ser estratificada de acordo com a sua frequência e o grau de incapacidade que provocam. Deve ainda ser adaptada à preferência e co-morbilidades do doente. Existem recomendações internacionais, nomeadamente europeias³³, relativas à terapêutica da enxaqueca (Quadro 2), baseadas em ensaios clínicos e meta-análises. Há que distinguir a terapêutica aguda de crise, do tratamento preventivo (a curto ou longo prazo).

Terapêutica Aguda de Crise (ou sintomática)

As crises devem ser tratadas precocemente, altura em que a terapêutica é mais eficaz. Contudo, quando a enxaqueca é muito frequente, esta medida deve ser ponderada, pois pode induzir o abuso medicamentoso.

Existem vários fármacos com eficácia comprovada nas crises (analgésicos, anti-eméticos e anti-inflamatórios não esteróides), alguns dos quais são específicos para a enxaqueca (triptanos, ergotamina e derivados). Os triptanos são porventura os fármacos mais bem estudados, tendo sido submeridos a ensaios clínicos rigorosos, fundamentados por estudos experimentais e de imagem.

Os analgésicos e os AINES constituem a principal forma de terapêutica, sem prescrição médica. Os AINES devem a sua eficácia, provavelmente, à inibição da inflamação neurogénea e ao efeito analgésico. Têm a vantagem de poder ser administrados no início ou em antecipação da crise (na enxaqueca menstrual) e existem em diferentes formas de administração, sendo a rectal e a parentérica

Quadro 2 – *Terapêutica farmacológica das crises de enxaqueca de acordo com os níveis de evidência. Recomendações do painel da European Federation of Neurological Societies (doses indicadas para adultos). Evers et al., 2006.*

Terapêutica Aguda de Crise		
Fármaco	Dose, via de Administração	Nível de Recomendação
Ácido acetilsalicílico	1000 mg PO, EV	A
Ibuprofeno	200-800 mg	A
Naproxeno	500-1000 mg	A
Diclofenac	50-100 mg	A
Paracetamol	1000 mg PO, PR	A
Ácido acetilsalicílico + paracetamol + cafeína	250+250+50 mg PO	A
Triptanos		
Sumatriptano	Sc 6 mg PO 50-100mg Spray 10-20mg	A
Zolmitriptano	PO/wafer 2,5-5mg IN 5mg	A
Almotriptano	PO 12,5mg	A
Naratriptano	PO 2,5mg	A
Rizatriptano	PO/wafer 10mg	A
Eletriptano	PO 40mg	A
Terapêutica Preventiva		
Nível A	Nível B	Nível C
Bloqueantes beta adrenérgicos Propranolol (40-240 mg/dia) Metoprolol (50-200 mg/dia)	Amitriptilina (50-150 mg/dia) Naproxeno (2x 250-500 mg/dia) Petasites (2x 75 mg/dia) Bisoprolol (85-10 mg/dia)	Ácido acetilsalicílico (300 mg/dia) Gabapentina (1200-1600 mg/dia) Magnésio (24 mmol/dia) Riboflavina (B2) (400 mg/dia) Co-enz Q10 (300 mg/dia) Candesartan (16 mg/dia) Lisinopril (20 mg/dia)
Anti-epilépticos Valproato de Na (500-1800 mg/dia) Topiramato (25-100 mg/dia)		
Inibidores dos canais de cálcio Flunarizina (5-10 mg/dia)		

particularmente úteis nos doentes com vómitos. Não se recomenda o uso de opiáceos no tratamento da enxaqueca.

No passado, o tartarato de ergotamina era o fármaco de eleição. Hoje em dia ainda é utilizado, tendo uma eficácia semelhante à dos AINES. Todavia pode provocar efeitos adversos que limitam o seu uso (náuseas, vómitos,

diarreia, mal estar geral, dores abdominais, câibras musculares, vasoconstricção periférica).

Os triptanos são agonistas parciais dos receptores da serotonina (5HT_{1B/1D}), a nível central e periférico, com efeito vasoconstritor. Os vários triptanos diferem entre si na eficácia (percentagem de doentes com alívio ou desa-

parecimento da crise às duas horas), início de acção, frequência de efeitos adversos e no risco de recorrência da crise. Existem em várias formulações: oral, oro-dispersível, intra-nasal, rectal e subcutânea, o que permite a sua administração ao doente com vômitos. A administração subcutânea, disponível apenas para o sumatriptano, actua em minutos e provoca uma resposta terapêutica em mais de 80% dos casos. Contudo, é também nesta forma que se verificam mais efeitos adversos. Parece existir alguma vantagem na administração sublingual (comprimidos liofilizados, dispersíveis na cavidade bucal) em termos de eficácia e de facilidade de administração. A administração intra nasal tem uma rapidez de acção intermédia (início aos 15 min) entre a forma oral e a parentérica, com uma eficácia sobreponível à forma oral do mesmo fármaco. Não está comercializada, entre nós, nenhuma forma rectal. Embora sejam bastante eficazes, os triptanos são dispendiosos. Provocam efeitos adversos, por vezes mal tolerados, como as queixas precordiais, sensação de tontura, ou rubor e calor cefálicos, parestesias nas extremidades e sensação de fraqueza. Têm ainda o risco de causar dependência. Dado o seu efeito vasoconstritor, estão contra-indicados sempre que existe patologia vascular isquémica, na hipertensão não controlada e nas formas complicadas de enxaqueca. Não se devem associar à ergotamina pela potenciação do efeito vasoconstritor. Cerca de 30% dos doentes têm recorrência da dor nas primeiras 24 horas.

Não existe ainda nenhum fármaco eficaz para a aura, embora se tenham utilizado inibidores dos canais do cálcio e anti-epilépticos, sobretudo o valproato de sódio e a lamotrigina de forma anodótica, na terapêutica de auras prolongadas.

Dada a participação da CGRP (marcador da actividade do STV) na patogenia da enxaqueca têm sido estudados fármacos que inibem os seus receptores e que são eficazes, sem os efeitos vasoconstritores dos triptanos³⁴. É possível que, muito em breve, estes novos grupos farmacológicos estejam disponíveis no mercado. Estão também em avaliação terapêuticas combinadas de diferentes fármacos com efeito complementar no tratamento das crises.

Terapêutica Profiláctica

A terapêutica profiláctica é aconselhável sempre que as crises são frequentes, prolongadas, incapacitantes ou quando não respondem à terapêutica aguda. A medicação deve ser mantida, de forma contínua, durante alguns meses. Muitos doentes mantêm o benefício mesmo depois de interromperem a terapêutica. A escolha da medicação

profiláctica depende do perfil do doente, da existência de patologia associada, que possa indicar ou contra-indicar o seu uso, e dos efeitos adversos.

Os fármacos com maior eficácia e menos efeitos adversos são os anti-epilépticos (divalproato de sódio e o topiramato), os beta-bloqueantes e os anti-depressivos tricíclicos. O uso dos anti-epilépticos está hoje fundamentado pela constatação da maior excitabilidade cortical dos indivíduos com enxaqueca. Contudo, não existe ainda benefício claro no seu uso na E.H.F. Em segunda linha podem usar-se os antagonistas dos canais de cálcio ou outros fármacos (Quadro 2).

Existe evidência experimental de que o efeito profilático na enxaqueca se relaciona com a capacidade de inibir a DAC, quando administrados de forma crónica. Assim, estão actualmente a decorrer ensaios de fase III, com agentes inibidores da DAC, como o tonabersat³⁵. A identificação dos defeitos genéticos e moleculares, subjacentes à enxaqueca, poderá permitir, num futuro próximo, levar ao desenvolvimento de fármacos adequados a cada tipo de defeito, alguns em experimentação³⁶. Estão também em desenvolvimento técnicas de neuroestimulação (estimulação do nervo occipital) que parecem promissoras na prevenção das crises.

Em doentes com crises refractárias, ou com abuso medicamentoso associado, pode ser necessário recorrer ao internamento para uma melhor resposta terapêutica.

CONCLUSÃO

As tecnologias de imagem cerebral, os estudos epidemiológicos e clínicos e a investigação fundamental (genética e de biologia molecular), modificaram substancialmente os conhecimentos e os modelos explicativos da enxaqueca. Esta cefaleia é, hoje em dia, considerada uma doença primariamente neurogénica, relacionada com uma excessiva excitabilidade cortical e mediada por factores genéticos que promovem a instabilidade das membranas neuronais. Estes dados levaram à criação de modelos experimentais de dor (pela estimulação do STV, identificado pelo CGRP) e de provocação de crises (pela DAC), assim como à identificação dos defeitos moleculares (nos canais iónicos da membrana), que irão permitir ensaiar novos fármacos, dirigidos a diferentes etapas envolvidas no desenrolar da crise e desenvolver terapêuticas baseadas em mecanismos fisiopatogénicos. Estes achados representam a entrada numa nova hera da compreensão e do tratamento da enxaqueca.

Conflito de interesses:

Os autores declaram não ter nenhum conflito de interesses relativamente ao presente artigo.

Fontes de financiamento:

Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo.

BIBLIOGRAFIA

- MENKEN M, MUNSAT TL, TOOLE JF: The global burden of disease study: implications for Neurology. *Arch Neurol* 2000;57:418-420
- LIPTON RB, STEWART WF, DIAMOND S, DIAMOND ML, REED M: Prevalence and burden of Migraine in the United States: data from the American Migraine Study II. *Headache* 2001;41:649-657
- MONTEIRO JP: Cefaleias. Estudo Epidemiológico e Clínico de uma População Urbana. Dissertação de candidatura ao grau de Doutor apresentada ao Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar Porto 1995
- SCHER AI, BIGAL ME, LIPTON RB: Comorbidity of migraine. *Curr Opin Neurol* 2005;18(3):305-310
- BOUSSER M-G, WELCH MK: Relation between migraine and stroke. *Lancet Neurol* 2005;533-542
- PAIVA T, MARTINS P, BAPTISTA A, ESPERANÇA P, MARTINS IP: Sleep disturbances in Chronic Headache Patients: A comparison with healthy controls. *Headache Quarterly. Cur Treat Research* 1994;5(2):135-141
- BOUSSER MG, CONARD J, KITNER S et al: Recommendations on the risk of ischaemic stroke associated with use of combined oral contraceptives and hormone replacement therapy in women with migraine. The International Headache Society Task Force on Combined Oral Contraceptives & Hormone Replacement Therapy. *Cephalalgia* 2000;20:155-6
- Headache Classification Committee of the International Headache Society: The International Classification of Headache Disorders 2nd Edition (ICHD-II, 2004). *Cephalalgia* 2004;24(Suppl 1):1-150
- PEREIRA MONTEIRO JM, PALMEIRA MM, BARROS JR: Classificação Internacional das Cefaleias – segunda edição, versão portuguesa. *Sinapse* 2005;5(Sup 1):1-128
- GIFFIN NJ, RUGGIERO L, LIPTON RB et al: Premonitory symptoms in migraine An electronic diary study *Neurology* 2003; 60:935-940
- MARTINS IP, CUNHA E SÁ M: Loss of topographic memory and prosopagnosia during a migraine aura (Case report). *Cephalalgia* 1999;19:841-3
- MARTINS IP: Crossed aphasia during migraine aura. Transcallosal spreading depression? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007; 78:544-5
- MARTINS IP, GIL GOUVEIA R, PARREIRA E: Kinesiophobia in migraine. *J Pain* 2006;7:445-451
- PAVÃO MARTINS I, PARREIRA E, SOUSA M, AUGUSTO A, TOMÉ A: Cognitive symptoms during migraine aura: A prospective study. *Cephalalgia* 1999;19(4):326 (Abstract)
- MARTINS IP, PARREIRA E: Behavioural Response to Headache: A comparison Between Migraine and Tension-type Headache. *Headache* 2001;41(6):546-553
- LIPTON RB, BIGAL ME, ASHINA S et al: American Migraine Prevalence Prevention Advisory Group. Cutaneous allodynia in the migraine population. *Ann Neurol* 2008;63(2):148-158
- FERRARI M, HAAN J: Genetics of Migraine. In Silberstein SD, Lipton, RB, Dalessio DJ (eds). *Wolff's headache and other head pain*. 7th ed. New York: Oxford University Press 2001;85-107
- VAN DEN MAAGDENBERG AM, HAAN J, TERWINDT GM, FERRARI MD: Migraine. Gene mutations and functional consequences. *Cur Opin Neurol* 2007;20:299-305
- ALONSO I, BARROS J, TUNA A 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;60(4): 610-4
- CASTRO MJ, STAM AH, LEMOS C et al: Recurrent ATP1A2 mutations in Portuguese families with familial hemiplegic migraine. *J Hum Genet* 2007;52:990-998
- CASTRO MJ, STAM AH, LEMOS C et al: First mutation in the voltage-gated Nav1.1 subunit gene SCN1A with co-occurring familial hemiplegic migraine and epilepsy. *Cephalalgia* 2009; 29(3):308-813
- MARTINS IP, BLAU JN: Headaches in insulin-dependent diabetic patients. *Headache* 1989;29:660-3
- MARTINS IP, BAETA E, PAIVA T, CAMPOS J, GOMES LB: Headaches during intracranial endovascular procedures: A possible Model of Vascular Headache. *Headache* 1993;33(5):227-233
- VAN DER KAMP W, MAASSEN VAN DER BRINK A, FERRARI MD, VAN DIJK JG: Interictal cortical hyperexcitability in migraine patients demonstrated with transcranial magnetic stimulation. *J Neurol Sci* 1996;139:106-110
- KATSARAVA Z, GIFFIN N, DIENER HC, KAUBE H: Abnormal habituation of 'nociceptive' blink reflex in migraine – evidence for increased excitability of trigeminal nociception. *Cephalalgia* 2003;23(8):814-9
- DE TOMMASO M, LOSITO L, DIFRUSCOLO O, LIBRO G, GUIDO M, LIVREA P: Changes in cortical processing of pain in chronic migraine. *Headache* 2005;45(9):1208-18
- LEÃO AAP: Spreading depression of activity in the cerebral cortex. *J Neurophysiol* 1944;7:359-390
- SANCHEZ DEL RIO M, LINERA JÁ: Functional neuroimaging of headaches. *Lancet Neurol* 2004;3:645-651
- DEUELLE M, FABRE N, PAYOUX P, CHOLLET F, GERAUD G: Posterior cerebral hypoperfusion in migraine without aura. *Cephalalgia* 2008;28(8):856-862
- CAO Y, WELCH KMA, AURORAS, WIGGINS G, VIKINGSTAD EM: Functional MRI-BOLD of Visually Triggered Headache in Patients with Migraine. *Arch Neurol* 1999;56:548-554
- BOLAY H, REUTER U, DUNN AK, HUANG Z, BOAS DA, MOSKOWITZ MA: Intrinsic brain activity triggers trigeminal meningeal afferents in a migraine model. *Nat Med* 2002;8:136-142
- BIGAL ME, LIPTON RB: Concepts and mechanisms of Migraine Chronification. *Headache* 2008;48:7-15
- EVERS S, AFRA J, FREES A: EFNS guideline on the drug treatment of migraine-report of an EFNS task force. *Eur J Neurol* 2006;13:560-572
- HO TW, FERRARI MD, DODICK DW et al: Efficacy and tolerability of MK-0974 (telcagepant), a new oral antagonist of calcitonin gene-related peptide receptor, compared with zolmitriptan for acute migraine: a randomised, placebo-controlled, parallel-treatment trial. *Lancet* 2008;372:2115-23
- GOADSBY PJ, FERRARI MD, CSANYI A, OLESEN J, MILLS

JG: Randomized, double-blind, placebo-controlled, proof-of-concept study of the cortical spreading depression inhibiting agent tonabersat in migraine prophylaxis. Cephalalgia 2009 Feb 13 [Epub ahead of print]

36. AKERMAN S, HOLLAND PR, GOADSBY PJ: Mechanically-induced cortical spreading depression associated regional cerebral blood flow changes are blocked by Na⁺ ion channel blockade. Brain Res 2008;1229:27-36