



FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA

**TRABALHO FINAL DO 6º ANO MÉDICO COM VISTA À ATRIBUIÇÃO DO
GRAU DE MESTRE NO ÂMBITO DO CICLO DE ESTUDOS DE MESTRADO
INTEGRADO EM MEDICINA**

[HUGO JOSÉ MACIEL RIBEIRO]

INFLUÊNCIA HORMONAL NA ENXAQUECA

ARTIGO DE REVISÃO

ÁREA CIENTÍFICA DE NEUROLOGIA

**TRABALHO REALIZADO SOB A ORIENTAÇÃO DE:
DR. FERNANDO RAMALHO MATIAS
PROF. DOUTOR ANTÓNIO FREIRE GONÇALVES**

[MARÇO/2012]

INFLUÊNCIA HORMONAL NA ENXAQUECA

Artigo de revisão

Hugo José Maciel Ribeiro (1)

Trabalho realizado sob orientação de:

Dr. Fernando Ramalho Matias

Prof. Doutor António Freire Gonçalves

(1)

Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra

Endereço: Rua Dr. António José de Almeida nº 206 – 4º Direito – Coimbra; 3000-042 Coimbra

Correio electrónico: hugo.jmr@live.com.pt

AGRADECIMENTOS

Ao meu Orientador de Mestrado, Doutor Fernando Ramalho Matias, e ao meu Co-Orientador, Prof. Doutor António Freire Gonçalves, pela sugestão do tema, por todo o conhecimento e saber que me transmitiram e ainda, por toda a atenção, paciência e tempo dispensado.

À Dr.ª Helena Donato pela preciosa ajuda no desenho da metodologia e da pesquisa elaborada.

À Universidade de Coimbra, particularmente à Faculdade de Medicina, e a todos os professores e médicos por terem permitido e acompanhado o crescimento pessoal e profissional.

À minha família, por tudo o que sou e pela força e coragem transmitidas.

Por fim, à minha namorada Tânia, pelo apoio incondicional e pela paciência desmedida com que me acompanhou ao longo desta caminhada.



Louise Woodard, *Violent Passages*, 1989

*“Woodard, a former art teacher in Mattydale, N.Y., who was forced by her migraines to retire (...) had headaches every other day during the course of painting 'Violent Passages' and used them to deliberately inventory her symptoms and her perception of pain”*¹

¹ Citação de: “Webb A., *Pain as art. Exhibit depicts the violence of migraine headaches.* American Medical News November 24, 1989; **32** (no. 44): 9.”

“The mind that opens to a new idea never returns to its original size.”

(Albert Einstein)

Introdução

A enxaqueca é uma das doenças neurológicas mais frequentes e associa-se a um grande impacto a nível pessoal, social e económico nos países desenvolvidos. Os estudos epidemiológicos revelam que é aproximadamente três vezes mais frequente durante os anos correspondentes ao período reprodutivo da mulher do que nos homens com a mesma idade. Por outro lado, parecem existir alterações importantes na evolução da doença durante a menarca, o período menstrual, a gravidez e a menopausa. Estes factos fazem antever uma possível associação entre as hormonas sexuais femininas e a enxaqueca.

Objectivos e Métodos

Com o objectivo de reunir a evidência científica existente sobre esta hipotética relação e estudar possíveis estratégias terapêuticas, foi realizada uma pesquisa bibliográfica com base no modelo dos “5 S” de Haynes (*Systems, Summaries, Synopses, Synthesis and Studies*).

Conclusão

Apesar dos escassos estudos realizados, as flutuações hormonais e, particularmente, a privação de estrogénios, surgem hoje como factores associados a uma evolução desfavorável na enxaqueca sem aura. Esta constatação tem levado ao desenvolvimento de novas estratégias terapêuticas baseadas na profilaxia hormonal, que poderão assumir no futuro um lugar de destaque na orientação das mulheres com enxaqueca associada a flutuações hormonais e resistentes às terapêuticas convencionais.

Palavras-chave: “enxaqueca”; “hormonas sexuais femininas”; “menstrual”; “gravidez”; “menopausa”; “estrogénio”; “progesterona”; “contraceptivos orais”; “terapêutica hormonal de substituição”.

ABSTRACT

Introduction

Migraine is one of the most common neurological diseases and is associated with a great personal, social and economic impact in developed countries. Epidemiological studies show that migraine is three times more common in women during the reproductive years than in men with the same age. On the other hand, there appear to be important changes in the evolution of the disease during menarche, menstruation, pregnancy and menopause. These factors may anticipate the possible association between female sex hormones and migraine.

Objectives and Methods

In order to gather the existing scientific evidence on this hypothetical relationship and to study possible therapeutic strategies, a literature research was performed based on the “5 S” model of Haynes (Systems, Summaries, Synopses, Synthesis and Studies).

Conclusion

Although few studies have been performed, hormonal fluctuations, and particularly estrogen withdrawal, appear today as factors associated with an unfavorable outcome in migraine without aura. This finding has led to the development of new therapeutic strategies based on hormonal prophylaxis, which could take in the future a place in therapeutic management of women with migraine associated with hormonal fluctuations and resistant to conventional therapies.

Key-words: “migraine” “sex hormones” “menstrual” “pregnancy” “menopause” “estrogen” “progesterone” “oral contraceptives” “hormonal replacement therapy”

GLOSSÁRIO DE ABREVIATURAS

5-HT	Serotonina
AAS	Ácido acetilsalicílico
AVC	Acidente Vascular Cerebral
COC	Contraceptivos hormonais combinados
DCA	Depressão Cortical Alastrante
ECA	Enxaqueca com Aura
<i>EFNS</i>	<i>European Federation of Neurological Societies</i>
EHM	Enxaqueca Hemiplégica Familiar
ESA	Enxaqueca sem Aura
<i>ICHD II</i>	<i>International Classification of Headache Disorders II</i>
<i>IHS</i>	<i>International Headache Society</i>
IM	Intramuscular
IV	Intravenoso
NCT	Núcleo Caudal do Trigémio
SC	Subcutânea
SNC	Sistema Nervoso Central
THS	Terapêutica hormonal de substituição

LISTA DE TABELAS

Tabela I – Critérios de diagnóstico da ESA e da aura típica com cefaleia típica, definidos pela <i>International Headache Society</i> (2004).....	14
Tabela II – Exemplos de fármacos analgésicos usados no tratamento agudo da enxaqueca.	16
Tabela III – Exemplos de fármacos anti-eméticos usados no tratamento agudo da enxaqueca.	16
Tabela IV – Fármacos utilizados na profilaxia da enxaqueca segundo as recomendações do painel da <i>EFNS</i>	18
Tabela V – Critérios de diagnóstico de ESA puramente menstrual e ESA relacionada com a menstruação, definidos pela <i>IHS</i> (2004).	20
Tabela VI – Critérios de diagnóstico de enxaqueca por privação de estrogénios, segundo a <i>ICHD II</i>	32

RESUMO	IV
ABSTRACT	V
GLOSSÁRIO DE ABREVIATURAS	VI
LISTA DE TABELAS	VII
INTRODUÇÃO	3
OBJECTIVOS	5
MATERIAL E MÉTODOS	6
DESENVOLVIMENTO	9
1. REVISÃO DE ALGUNS ASPECTOS RELEVANTES DA ENXAQUECA.....	9
1.1 Etiopatogenia.....	9
1.2 Características clínicas e diagnóstico	12
1.3 Tratamento	15
1.3.1 Terapêutica da crise	15
1.3.2 Terapêutica profilática	17
2. INFLUÊNCIA DAS HORMONAS SEXUAIS FEMININAS NA ENXAQUECA..	19
2.1 Bases fisiopatológicas da influência hormonal na enxaqueca	19
2.2 A enxaqueca menstrual	20
2.2.1 Definição.....	20
2.2.2 Epidemiologia	21
2.2.3 Evidência da relação entre o período menstrual e a enxaqueca.....	21
2.2.4 Características da enxaqueca menstrual.....	22
2.2.5 Hormonas sexuais femininas na fisiopatologia da enxaqueca	23
2.2.6 Terapêuticas hormonais na profilaxia da enxaqueca menstrual	24
2.3 Gravidez e período pós-parto	27

2.3.1	Aspectos fisiopatológicos da gravidez na enxaqueca	27
2.3.2	Período gestacional	27
2.3.3	Diferenças entre a ESA e a ECA	29
2.3.4	Período Puerperal	29
2.4	Contraceptivos Orais	30
2.4.1	Prevalência da enxaqueca nas mulheres a fazer contraceptivos orais	30
2.4.2	A influência dos contraceptivos hormonais na enxaqueca	30
2.4.3	Contextualização na <i>ICHD II</i>	31
2.4.4	Panorama Actual	32
2.4.5	Resultados de uma revisão sistemática	33
2.4.6	Contraceptivos orais, enxaqueca e risco de AVC	34
2.4.7	Considerações finais	35
2.5	Menopausa	36
2.5.1	Efeito do climatério e da menopausa na evolução da enxaqueca.	36
2.5.2	Diferenças entre Menopausa espontânea e cirúrgica	38
2.5.3	Terapêutica Hormonal de Substituição (THS).....	38
2.5.4	Aspectos particulares da THS na enxaqueca	40
CONCLUSÃO		42
BIBLIOGRAFIA.....		44

INTRODUÇÃO

A enxaqueca é uma perturbação neurológica muito comum e frequentemente incapacitante [1], tendo sido classificada pela Organização Mundial de Saúde como a 19ª doença mais incapacitante a nível mundial [2]. A enxaqueca é, assim, considerada um problema de saúde pública de grandes proporções, com um enorme impacto, tanto a nível individual, como na sociedade [3].

Tendo em conta que a enxaqueca acompanha muitas vezes o doente durante uma grande parte da sua vida, assiste-se frequentemente a uma deterioração do seu estado de saúde e da sua qualidade de vida. Praticamente todos os doentes com enxaqueca referem uma redução das suas actividades sociais e da sua capacidade de trabalho [4]. Estima-se que 25% das mulheres nos Estados Unidos que sofrem de enxaqueca, experienciem quatro ou mais ataques severos por mês. Durante as crises cerca de 53,7% dos doentes referem uma acentuada incapacidade funcional ou a necessidade de repouso no leito [3].

O impacto a nível social inclui custos directos e indirectos e está maioritariamente relacionado com a diminuição da produtividade, na medida em que o período de maior prevalência da enxaqueca, ou seja, dos 25 aos 55 anos de idade, coincide com o pico de maior produtividade económica de um cidadão [3, 4].

A prevalência global da enxaqueca foi estimada em 18% nas mulheres e 6% nos homens em três grandes estudos americanos [3], tendo-se mantido estável durante as últimas décadas [1]. Em Portugal, no único estudo epidemiológico de cefaleias realizado até ao momento [5], realizado na cidade do Porto, a prevalência da enxaqueca ao longo da vida foi de apenas 8,8% (7,0% no sexo masculino e de 9,9% no sexo feminino), correspondendo 6% à ESA. No entanto, esta percentagem não inclui as enxaquecas associadas a outras formas de cefaleias.

Antes da puberdade, a prevalência da enxaqueca é superior no sexo masculino. No entanto, à medida que a puberdade se aproxima, ocorre um crescimento da incidência e da

prevalência da enxaqueca mais marcado nas raparigas do que nos rapazes. A prevalência atinge o seu máximo aproximadamente aos 40 anos de idade, assistindo-se depois ao decréscimo da mesma [3].

Além das diferenças registadas com a idade e com o sexo, a enxaqueca apresenta ainda uma variação racial e geográfica. A prevalência da enxaqueca é mais baixa nos asiático-americanos, intermédia nos afro-americanos e superior nos caucasianos. Uma metanálise revelou ainda que a prevalência é superior nos continentes Europeu e Americano e mais baixa nos continentes Asiático e Africano [3].

A etiopatogenia desta patologia ainda não está totalmente esclarecida. Acredita-se que para além do elevado número de neurotransmissores que estão implicados no processo, as hormonas desempenham também um papel fulcral no desenvolvimento, na modulação e na exacerbação das crises de enxaqueca.

Entre as alterações neuroendócrinas associadas à enxaqueca, tem-se vindo a destacar a influência das hormonas esteróides femininas ao longo da vida reprodutiva da mulher. De facto, a noção clínica de que vários marcos hormonais, como a menarca, a gravidez e a menopausa, cursam com alterações relevantes na evolução da enxaqueca, sugere esta associação. Existe ainda evidência clínica de que os estrogénios contribuem para a elevada prevalência da enxaqueca na mulher, assim como para alterações na frequência e gravidade das crises de enxaqueca.

OBJECTIVOS

Este trabalho tem como principal objectivo reunir a informação e a evidência científica existente sobre a influência das hormonas sexuais femininas na enxaqueca e investigar em que medida os vários marcos hormonais, como a menarca, a gravidez e a menopausa, podem afectar a evolução desta doença.

Além dos potenciais efeitos das hormonas sexuais femininas naturais, pretende-se também estudar as consequências da utilização de hormonas exógenas, nomeadamente na contracepção e na terapia hormonal de substituição.

Pretende-se, por fim, abordar as principais implicações terapêuticas que poderão advir da influência destas hormonas na enxaqueca, principalmente no âmbito da terapêutica profiláctica.

MATERIAL E MÉTODOS

A pesquisa da literatura foi efectuada com base no modelo dos 5 S de Haynes. Este modelo traduz uma estruturação hierárquica da evidência científica existente em cinco níveis, sob a forma de uma pirâmide (*Systems, Summaries, Synopses, Synthesis and Studies*), o que permite uma melhor sistematização da pesquisa.

Apesar do modelo recomendar que a pesquisa seja iniciada pelo último nível (*Systems*), não foi possível beneficiar deste conjunto de ferramentas computadorizadas de apoio à decisão clínica, pois ainda não se encontram completamente desenvolvidas.

No nível seguinte, *Summaries*, recorreu-se a duas fontes de informação: o UpToDate (<http://www.uptodate.com/index>) e o Dynamed (<http://dynamed.ebscohost.com/>). Foram obtidos os seguintes resultados:

	Palavras-chave	Nº de documentos
UpToDate	Migraine + sex hormones + menstrual + pregnancy + menopause + estrogen + progesterone + oral contraceptives + hormonal replacement therapy	3
Dynamed	Migraine + sex hormones	0
	Migraine + menstrual	1
	Migraine + estrogen	0
	Migraine + progesterone	0
	Migraine + pregnancy	0
	Migraine + menopause	0
	Migraine + oral contraceptives	0
Migraine + hormonal replacement therapy	0	

Seguindo a hierarquia deste método, recorreu-se posteriormente ao nível das *Synopses*, onde foram consultadas como fontes de informação o *Evidence Based Medicine* (<http://ebm.bmj.com>) e o *ACP Journal Club* (<http://acpjc.acponline.org>) com os seguintes resultados:

Palavras-chave	<i>Evidence Based Medicine</i>	<i>ACP Journal Club</i>
Migraine + sex hormones	0 documentos	0 documentos
Migraine + menstrual	0 documentos	0 documentos
Migraine + estrogen	0 documentos	0 documentos
Migraine + progesterone	0 documentos	0 documentos
Migraine + pregnancy	0 documentos	0 documentos
Migraine + menopause	0 documentos	0 documentos

Migraine + oral contraceptives	1 documentos	1 documento
Migraine + hormonal replacement therapy	0 documentos	0 documentos

O quarto nível deste método, *Synthesis*, inclui revisões sistemáticas rigorosas, como as publicadas na *Cochrane Library* (<http://www.cochrane.org/>). Nesta fonte foram encontrados os seguintes resultados:

Palavras-chave	<i>Cochrane Library</i>
Migraine + “sex hormones”	0 documentos
Migraine + menstrual	23 documentos
Migraine + estrogen	1 documento
Migraine + progesterone	0 documentos
Migraine + pregnancy	1 documento
Migraine + menopause	0 documentos
Migraine + “oral contraceptives”	0 documentos
Migraine + “hormonal replacement therapy”	0 documentos

Ainda dentro do quarto nível, *Synthesis*, recorreu-se ao filtro metodológico *Clinical Queries* da PubMed (<http://www.pubmed.gov/>) que inclui *guidelines*, revisões sistemáticas, metanálises e consensos, tendo-se obtido os seguintes resultados:

Equação de pesquisa	<i>Clinical Queries</i> da PubMed
Migraine AND (sex hormones OR menstrual OR estrogen OR progesterone OR pregnancy OR menopause OR “oral contraceptives” OR “hormonal replacement therapy”)	Foram encontrados 39 documentos, no entanto apenas 19 relacionados com o tema deste trabalho.

Recorreu-se, por fim, à base da pirâmide de Haynes que inclui os estudos originais, *Studies*. Foi realizada uma pesquisa na *Medline*, com a interface de pesquisa Pubmed, utilizando a ferramenta MeSH (*Medical Subject Headings*), que traduz um sistema de linguagem controlada que permite fazer uma pesquisa mais correcta, evitando a sinonímia.

Palavras-chave	Termo <i>MeSH</i>
Migraine	Migraine disorders
Sex hormones	Gonadal Steroid Hormones
Menstrual	Menstruation
Estrogen	Estrogens
Progesterone	Progesterone
Pregnancy	Pregnancy
Menopause	Menopause
Oral contraceptives	Contraceptives, oral
Hormonal replacement therapy	Estrogen replacement therapy

Foi então realizada uma pesquisa com os termos MeSH com as seguintes delimitações (*limits*): trabalhos em humanos, na língua portuguesa, espanhola ou inglesa, entre 1990 e Novembro de 2011. Foram obtidos os seguintes resultados:

Equação de pesquisa	PubMed
“Migraine disorders”[Majr] AND (“Gonadal Steroid Hormones”[Majr] OR Menstruation[Majr]OR Estrogens[Majr] OR Progesterone[Majr] OR Pregnancy[Majr] OR Menopause[Majr] OR “Contraceptives, oral” [Majr] OR “Estrogen replacement therapy” [Majr])	196 Documentos, 70 dos quais de revisão

Pelo facto de existirem artigos recentes que podem ainda não se encontrar indexados, ou seja, com os termos MeSH atribuídos, efectuou-se igualmente uma pesquisa em texto livre com os seguintes resultados:

Equação de pesquisa	PubMed
Migraine AND (sex hormones OR menstrual OR estrogen OR progesterone OR pregnancy OR menopause OR “oral contraceptives” OR “hormonal replacement therapy”	Nesta pesquisa foram detectados 9 novos artigos relacionados com o tema em estudo.

Aos 205 trabalhos encontrados foram retirados 8 documentos por se encontrarem em duplicado, pois já constavam na pesquisa com o filtro metodológico *Clinical Queries* da PubMed. Obteve-se um total de 197 artigos neste patamar na pirâmide de Haynes.

1. REVISÃO DE ALGUNS ASPECTOS RELEVANTES DA ENXAQUECA

1.1 ETIOPATOGENIA

Com a perspectiva de investigar a possível relação das hormonas sexuais femininas na fisiopatologia da enxaqueca, torna-se indispensável a compreensão dos principais mecanismos etiopatogénicos desta patologia.

Apesar dos avanços que se têm verificado na investigação da enxaqueca, os seus mecanismos etiopatogénicos não estão, ainda hoje, completamente esclarecidos e a sua interpretação também não é consensual.

Factores de natureza genética parecem desempenhar um papel importante, sendo frequente na prática clínica encontrar doentes com familiares em primeiro grau que padecem de enxaqueca [6]. Esta predisposição genética é mais evidente na ECA, sendo o risco de desenvolver enxaqueca, nos familiares em primeiro grau, 4 vezes superior ao da população em geral, enquanto na ESA esse risco é de apenas 1,9 [7].

Estudos recentes têm identificado vários *loci* cromossómicos associados à ECA e à ESA. Estão ainda descritas várias mutações genéticas que podem condicionar o desenvolvimento da enxaqueca [8].

Na enxaqueca hemiplégica familiar (EHM), uma entidade rara que cursa com hemiparesia durante a aura [8], 50% dos casos são atribuídos ao cromossoma 19p13, associados a uma mutação no gene CACNA1A que condiciona uma alteração dos canais de cálcio P/Q voltagem-dependentes ($Ca_v2.1$) [6]. Os canais de cálcio tipo P medeiam a transmissão de serotonina (5-HT) e de neurotransmissores excitatórios, pelo que a sua disfunção pode prejudicar a libertação de 5-HT e predispor os doentes a crises de enxaqueca [9]. Mais recentemente foram identificadas duas novas mutações associadas à EHF. Uma das

mutações envolve o gene ATP1A2 que codifica a subunidade $\alpha 2$ da Na^+/K^+ ATPase. O outro gene envolvido é o SCN1A e a sua mutação afecta igualmente o transporte celular de Na^+ [6].

As mutações na enxaqueca parecem assim afectar o equilíbrio iónico transmembranar neuronal e conduzir a um aumento da neurotransmissão glutamatérgica e a um estado de hiperexcitabilidade neuronal [8]. Esta hiperexcitabilidade neuronal tem interesse para o modelo que actualmente é mais aceite na fisiopatologia da aura da enxaqueca não hemiplégica, a depressão cortical alastrante (DCA) [8].

O termo DCA foi pela primeira vez descrito por Leão em 1944 [8] e traduz uma onda de despolarização que se propaga pelo córtex cerebral a uma velocidade de 2-3 mm/min, seguida de uma inibição transitória da actividade neuronal [10]. Este modelo sobrepõe-se assim à teoria vascular, demasiado simplista, que defendia que a aura era causada por uma vasoconstrição cerebral e a cefaleia era consequência de uma vasodilatação cerebral reflexa [9]. Apesar da DCA ser um bom modelo para explicar a aura da enxaqueca, a dor associada à enxaqueca resulta de outros mecanismos [8].

A dor resulta provavelmente da activação de receptores nociceptivos meníngeos e vasculares, aliada a uma alteração na modulação central da dor [9].

A activação do sistema trigémino-vascular assume um papel essencial no desenvolvimento da dor e das alterações neurovasculares associadas [9]. As fibras aferentes da divisão oftálmica do nervo trigémio, provenientes de estruturas vasculares e da dura-máter, conduzem sinais nociceptivos até neurónios de segunda ordem, a nível do complexo trigémino-espinhal, o qual é constituído pelo núcleo caudal do trigémio (NCT) e pelas células do corno posterior da espinhal medula a nível de C_2 [6]. Assim, a despolarização do gânglio trigeminal ou dos seus terminais nervosos perivasculares activa o sistema trigémino-vascular que projecta sinais nociceptivos a nível central. Esta activação provoca ainda, através de uma condução nervosa antidrómica das fibras sensitivas do nervo trigémio, uma libertação de

potentes neuropeptídeos vasoactivos [10], tais como o peptídeo relacionado com o gene da calcitonina (PRGC), a neurocinina A e a substância P [9]. A interacção destes neuropeptídeos com a parede dos vasos sanguíneos produz vasodilatação, extravasamento de proteínas plasmáticas e activação plaquetária [9]. Uma outra hipótese sugere que a vasodilatação é consequência de um reflexo trigémino-autonómico, no qual a estimulação do núcleo trigeminal conduz à activação de fibras parassimpáticas cranianas, as quais libertariam acetilcolina, óxido nítrico e peptídeo intestinal vasoactivo [8].

A estimulação das fibras sensitivas do trigémio pode então desencadear uma inflamação neurogénica, que sensibiliza as fibras nervosas – sensibilização periférica – as quais agora respondem a estímulos anteriormente inócuos, como, por exemplo, a pulsação dos vasos sanguíneos. Esta sensibilização periférica explica, em parte, a dor da enxaqueca [9].

A sensibilização central parece também fazer parte da fisiopatologia da dor na enxaqueca [9] e é igualmente desencadeada por mediadores inflamatórios, que promovem uma sensibilização dos neurónios de segunda ordem a nível do complexo trigémino-espinhal [8].

Como já foi referido, a DCA não está directamente envolvida no desenvolvimento da dor na ECA. No entanto, este fenómeno acompanha-se de uma libertação de iões de hidrogénio, iões de potássio, ácido araquidónico e óxido nítrico no espaço extracelular do neocórtex. Estes agentes difundem-se em direcção aos vasos sanguíneos locais e poderão ser os responsáveis pela activação do sistema trigémino-vascular [9]. Curiosamente, a DCA já foi descrita em estudos com tomografia de emissão de positrões (PET), quer na ECA, quer na ESA [8].

Um outro mecanismo relevante na fisiopatologia da enxaqueca envolve uma disfunção no processamento sensitivo a nível do tronco cerebral [8]. Estruturas como a substância cinzenta periaquedutal, o *locus ceruleus* e o *nucleus raphe magnus* exercem, através de vias descendentes, uma influência sobre os neurónios nociceptivos de segunda ordem. A

modulação sensitiva pode ainda ocorrer por vias ascendentes, através do *locus ceruleus*, da substância cinzenta periaquedutal e de projecções hipotalâmicas para os núcleos do tálamo [6]. No entanto, ainda não é claro se estas estruturas são geradoras de crises de enxaqueca ou apenas facilitadoras devido à sua disfunção [8].

A serotonina tem também vindo a ser implicada na fisiopatologia da enxaqueca. Existem alguns estudos que revelam uma reduzida concentração deste neurotransmissor no plasma durante as crises de enxaqueca. Actualmente, o tratamento abortivo da crise inclui agonistas serotoninérgicos, tais como os triptanos [8].

1.2 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E DIAGNÓSTICO

O espectro clínico da enxaqueca inclui várias combinações de alterações neurológicas, gastrointestinais e autonómicas, que durante uma crise se podem distribuir por quatro fases: pródromos, aura, cefaleia e fase de resolução [9].

A fase prodrómica ocorre em cerca de 20 a 60% dos doentes e antecede a crise em horas ou dias. São característicos desta fase sintomas psicológicos, neurológicos ou autonómicos. Os sintomas mais comuns são a sensação de fadiga, dificuldades de concentração e a rigidez cervical [9]. É também comum a depressão, o bocejo repetitivo, o desejo invulgar por determinados alimentos e o aumento/diminuição da actividade habitual [2].

A aura corresponde a sintomas neurológicos focais que precedem, e por vezes acompanham, as crises de enxaqueca [2]. A aura pode ser visual, a mais frequente, sensitiva ou motora, e pode envolver a linguagem ou distúrbios do tronco cerebral. A maioria dos doentes com aura sensitiva desenvolve também aura visual [9]. Estes dois tipos de aura manifestam um padrão bifásico, pois normalmente os sintomas positivos precedem os sintomas negativos [11]. São exemplos de aura visual as cintilações, os espectros de fortificação, os escotomas cintilantes, as metamorfopsias e as discromatópsias. Estas alterações visuais propagam-se tipicamente do centro do campo visual para a periferia [11]. A

aura sensitiva frequentemente inicia-se com parestesias na mão ou no antebraço, que migram em sentido proximal, passando do braço para a face ipsilateral, com envolvimento da mucosa oral e de metade da língua [11]. A perda de sensibilidade surge no rasto das parestesias, no entanto, existem auras em que este sintoma surge de forma inaugural [11]. Na fase da aura podem ainda ocorrer apraxias, afasias, agnosias, alterações do estado de consciência, sonhos elaborados ou estados delirantes [9].

A fase da cefaleia surge dentro de 60 minutos, após o fim da aura, quando esta ocorre, e tem no adulto uma duração de 4-72 horas. A dor desenvolve-se gradualmente e é tipicamente unilateral, pulsátil, de intensidade moderada a severa e agravada pelas actividades físicas de rotina [2]. Em cerca de 40% dos casos a dor pode ser bilateral. A acompanhar a dor, cerca de um terço dos doentes apresentam vómitos e quase 90% náuseas. São também frequentes sintomas de hipersensibilidade sensorial, como a fotofobia e a fonofobia, que levam o doente muitas vezes a isolar-se num quarto escuro e silencioso. O doente pode ainda nesta fase manifestar palidez facial, sensação de frio ou calor, sudorese, anorexia, diarreia, ansiedade, irritabilidade, depressão e alterações cognitivas [9].

Na fase de resolução, o doente frequentemente sente-se cansado, apático e pode apresentar alterações do humor ou dificuldades de concentração. Enquanto alguns doentes se sentem revigorados ou mesmo eufóricos, outros podem desenvolver sintomas depressivos e apresentar um mal-estar geral [9].

O diagnóstico de enxaqueca é, ainda hoje, essencialmente clínico, baseado nas características da dor e nos sintomas associados [9]. Na classificação internacional das cefaleias (*International Classification of Headache Disorders II- ICHD II*) [2], realizada pela *International Headache Society (IHS)*, estão definidos os critérios formais que permitiram uma uniformização do diagnóstico desta entidade nosológica. Nesta classificação a enxaqueca é dividida em dois grandes grupos: ESA e ECA. A ECA está subdividida em aura típica com

cefaleia típica, aura típica com cefaleia atípica, aura típica sem cefaleia, enxaqueca hemiplégica familiar, enxaqueca hemiplégica esporádica e enxaqueca basilar. Na **tabela I** encontram-se expostos os critérios de diagnóstico para a ESA e para a aura típica com cefaleia típica, definidos pela *IHS*.

Enxaqueca sem Aura	Aura típica com cefaleia típica
A) Pelo menos 5 crises cumprindo os critérios B, C e D	A) Pelo menos 2 crises cumprindo os critérios B, C e D
B) Cefaleia com uma duração de 4-72 horas (sem tratamento ou com tratamento ineficaz)	B) Aura com pelo menos uma das seguintes características, na ausência de parésias: <ol style="list-style-type: none"> 1. Sintomas visuais completamente reversíveis, incluindo características positivas ou negativas; 2. Sintomas sensitivos completamente reversíveis, incluindo características positivas ou negativas; 3. Afasia completamente reversível.
C) Cefaleia com pelo menos duas das seguintes características: <ol style="list-style-type: none"> 1. Unilaterais; 2. Pulsáteis; 3. Intensidade moderada a severa; 4. Exacerbação com as actividades de vida diárias (levando o doente a evita-las). 	C) Pelo menos duas das seguintes características: <ol style="list-style-type: none"> 1. Sintomas visuais homónimos e/ou sintomas sensitivos unilaterais; 2. Pelo menos um dos sintomas de aura desenvolve-se gradualmente durante mais de 5 minutos e/ou diferentes sintomas de aura ocorrem em sucessão durante mais de 5 minutos; 3. Cada sintoma dura entre 5 e 60 minutos.
D) Presença durante a cefaleia de pelo menos um dos seguintes sinais ou sintomas: <ol style="list-style-type: none"> 1. Náuseas e/ou vómitos; 2. Fotofobia e fonofobia. 	D) Cefaleia (preenchendo os critérios B, C e D para a enxaqueca sem aura) que começa durante a aura ou durante os 60 minutos que a precedem.
E) Cefaleia não atribuída a outra alteração.	E) Cefaleia não atribuída a outra alteração.

Tabela I – Critérios de diagnóstico da ESA e da aura típica com cefaleia típica, definidos pela *International Headache Society* (2004).

Além da sintomatologia característica da enxaqueca, muitas vezes os doentes apresentam queixas relacionadas com as comorbilidades que acompanham a doença.

A depressão e as doenças cardiovasculares são comorbilidades frequentes na enxaqueca [12]. Estudos epidemiológicos sugerem que a ECA é um factor de risco para o AVC

isquémico [13]. A patência do *foramen ovale*, conhecido factor de risco para AVC, parece também estar associado à ECA [13]. A epilepsia, os distúrbios de ansiedade, a asma e as alergias são ainda outras comorbilidades da enxaqueca [3].

A identificação destas condições influencia a decisão e o possível sucesso da terapêutica instituída [12].

1.3 TRATAMENTO

O tratamento da enxaqueca exige vários níveis de intervenção, sendo o primeiro a relação médico-doente, a qual desempenha um papel fundamental no esclarecimento e educação do doente, na identificação de factores desencadeantes e na prevenção de factores de cronicidade. Uma correcta compreensão da doença, por parte do doente, contribui para uma melhor prevenção e adesão à terapêutica, aumentando, deste modo, a sua qualidade de vida [14, 15].

A terapêutica farmacológica da enxaqueca obedece a recomendações internacionais, nomeadamente europeias, baseadas em ensaios clínicos e meta-análises. O tratamento é feito durante a crise, tendo em conta a sua frequência e o grau de incapacidade que provoca, mas adaptada também à preferência do doente e às comorbilidades que possam existir. Por vezes, torna-se ainda necessário adoptar formas preventivas de tratamento a curto ou a longo prazo [14, 15].

1.3.1 Terapêutica da crise

A terapêutica da crise é mais eficaz quando iniciada precocemente. No entanto, deve haver sempre ponderação quando as crises são frequentes, para não levar a um abuso medicamentoso [14].

Os fármacos de primeira escolha durante uma crise suave ou moderada de enxaqueca são os analgésicos (**Tabela II**), os quais demonstraram eficácia em pelo menos um estudo controlado com placebo [16]. Estudos comparativos revelaram ainda que a combinação de

AAS, paracetamol e cafeína é mais eficaz que a utilização destas substâncias activas isoladas ou em combinações sem cafeína [16].

Fármaco	Dose (mg)	Nível de recomendação
Ácido acetilsalicílico (AAS)	1000 (oral)	A
	1000 (IV)	A
Ibuprofeno	200-800	A
Naproxeno	500-1000	A
Diclofenac	50-100	A
Paracetamol	1000 (oral)	A
	1000 (rectal)	A
AAS + Paracetamol + Cafeína	250 + (200-250) + 50 (oral)	A
Metamizol	1000 (oral)	B

Tabela II – Exemplos de fármacos analgésicos usados no tratamento agudo da enxaqueca.

Existem ainda outros fármacos com eficácia comprovada nas crises, tais como os anti-eméticos (**Tabela III**). Estes são recomendados para tratar potenciais náuseas ou vômitos desencadeados durante a crise, e também para aumentar a absorção dos analgésicos, embora este mecanismo não esteja ainda devidamente documentado.

Fármaco	Dose (mg)	Nível de recomendação
Metoclopramida	10-20 (oral)	B
	20 (rectal)	
	10 (IM, IV, SC)	
Domperidona	20-30 (oral)	B

Tabela III – Exemplos de fármacos anti-eméticos usados no tratamento agudo da enxaqueca.

Para além dos analgésicos e dos anti-eméticos, existem fármacos mais específicos para a crise de enxaqueca, tais como os triptanos e a ergotamina e derivados. Os triptanos têm maior eficácia que a ergotamina. No entanto, esta continua a ser usada em doentes que têm crises

muito longas de enxaqueca ou que têm uma recorrência regular, pois tem a vantagem de diminuir a taxa de recorrência de enxaqueca em alguns casos. A sua utilização deve ser limitada a 10 dias por mês, uma vez que podem ocorrer cefaleias e muitos outros efeitos caso esta recomendação não seja respeitada.

Os triptanos são agonistas dos receptores 5-HT_{1B/1D} cuja utilização se encontra reservada à enxaqueca e às cefaleias em salvas. A eficácia destes fármacos está comprovada através de grandes ensaios clínicos controlados com placebo. Cerca de 60% dos doentes que não respondem aos anti-inflamatórios não esteróides, respondem favoravelmente aos triptanos. Os triptanos são eficazes em qualquer fase da crise de enxaqueca, existindo evidência que a eficácia é tanto maior quanto mais precoce for a sua administração. A toma destes fármacos não é aconselhada durante a aura antes do desenvolvimento da dor.

No seguimento de estudos epidemiológicos que demonstraram que o abuso da toma de triptanos aumenta o risco de evolução para formas crónicas de enxaqueca, a *IHS* limitou o uso dos triptanos para um máximo de nove dias por mês.

As contra-indicações dos triptanos incluem hipertensão arterial não controlada, doença coronária, doença de Reynold, história de acidente vascular cerebral (AVC), gravidez, amamentação e disfunção hepática ou renal avançada.

1.3.2 Terapêutica profiláctica

A introdução de terapêutica profiláctica exige a adesão do doente e deve ter em conta a eficácia dos fármacos, a sua tolerabilidade, as interações medicamentosas e os seus potenciais efeitos adversos.

Embora não existam indicações formais para o início da terapêutica preventiva, o painel da “*European Federation of Neurological Societies*” (*EFNS*) sugere a ponderação desta terapêutica quando ocorrem duas ou mais crises por mês, quando se verifica uma limitação

pronunciada nas actividades de vida diária ou nos casos de auras muito frequentes, prolongadas ou desconfortáveis [16].

Os fármacos mais utilizados estão enunciados na **Tabela IV**, consoante o seu nível de recomendação, que tem em linha de conta não apenas a eficácia, mas também os efeitos adversos e a consistência dos estudos realizados [16].

Terapêutica Profiláctica

Nível de recomendação A	Nível de recomendação B	Nível de recomendação C
Metoprolol (50-200mg)	Amitriptilina (50-150mg)	Ácido acetilsalicílico (300mg)
Propranolol (40-240mg)	Venlafaxina (75-150mg)	Gabapentina (1200-1600mg)
Flunarizina (5-10mg)	Naproxeno (2x 250-500mg)	Magnesium (24mmol)
Ácido valpróico (500-1800mg)	Petasites (2x 75mg)	Tanacetum Parthenium (3x 6,25mg)
Topiramato (25-100mg)	Bisoprolol (5-10mg)	Riboflavina (400mg)
		Coenzima Q10 (300mg)
		Candesartan (16mg)
		Lisinopril (20mg)
		Metisergida (4-12mg)

Tabela IV – Fármacos utilizados na profilaxia da enxaqueca segundo as recomendações do painel da *EFNS*.

2. INFLUÊNCIA DAS HORMONAS SEXUAIS FEMININAS NA ENXAQUECA

2.1 BASES FISIOPATOLÓGICAS DA INFLUÊNCIA HORMONAL NA ENXAQUECA

O sistema nervoso central (SNC) sofre uma importante influência das hormonas sexuais femininas. Existem receptores de estrogénio e progesterona distribuídos pelas estruturas corticais e subcorticais do cérebro [17]. Desta forma, os estrogénios e a progesterona podem modular vias nervosas importantes no processamento da dor e vários sistemas de neurotransmissores que têm vindo a ser implicados na fisiopatologia da enxaqueca [17].

Diversos estudos de investigação básica, com modelos experimentais animais, demonstraram que as hormonas sexuais femininas aumentam a excitabilidade neuronal e promovem a vasodilatação através do aumento da concentração de cálcio e diminuição da concentração de magnésio, da síntese e libertação de óxido nítrico e neuropeptídeos, como o PRGC, e da activação de receptores mediadores de vasodilatação [18]. Os sistemas serotoninérgico, adrenérgico e GABAérgico são também modulados pelos esteróides ováricos, embora em graus diferentes e com potenciais efeitos contrastantes no desenvolvimento da enxaqueca [18].

No que diz respeito ao efeito destas hormonas no sistema trigémino-vascular, a estrutura melhor estudada foi o NCT [17]. Experiências com estimulação do nervo trigémio em ratos sugerem que os estrogénios amplificam a neurotransmissão a nível do NCT, enquanto a progesterona parece ter um efeito inibitório [17].

As hormonas ováricas parecem, assim, estar relacionadas com vários processos implicados actualmente na fisiopatologia da enxaqueca. No entanto, são necessários mais estudos para analisar a extensão destas associações e a relevância clínica destes processos [18].

2.2 A ENXAQUECA MENSTRUAL

2.2.1 Definição

Ao longo dos anos, múltiplas definições de enxaqueca menstrual foram utilizadas nos diversos estudos realizados sobre este tema, tornando difícil a comparação dos resultados desses trabalhos [19].

No sentido de homogeneizar a literatura existente e uniformizar investigações futuras, a *IHS* definiu em 2004, pela primeira vez, os critérios de diagnóstico para a enxaqueca menstrual. Esta encontra-se dividida em duas subcategorias: a ESA puramente menstrual e a ESA relacionada com a menstruação. Os critérios de diagnóstico encontram-se expostos na **tabela V** e são descritos no Apêndice da *ICHD II* [2], pois existem dúvidas se estas duas entidades devem ser consideradas separadamente.

ESA puramente menstrual	ESA relacionada com a menstruação
A) Crises de enxaqueca, numa mulher que menstrua, que preenchem os critérios de diagnóstico da ESA.	A) Crises de enxaqueca, numa mulher que menstrua, que preenchem os critérios de diagnóstico da ESA.
B) ESA que ocorre exclusivamente entre os dois dias que precedem a menstruação e os três primeiros dias do ciclo menstrual, ou seja, entre os dias -2 e +3, não existindo o dia zero. O dia 1 corresponde ao primeiro dia da menstruação e o dia -1 ao dia que precede este dia. As crises ocorrem em pelo menos dois de três ciclos menstruais consecutivos e nunca ocorrem fora do período atrás definido.	B) ESA que ocorre entre os dias -2 e +3 do período menstrual, em pelo menos dois de três ciclos menstruais consecutivos. Crises adicionais ESA ocorrem noutras fases do ciclo

Tabela V – Critérios de diagnóstico de ESA puramente menstrual e ESA relacionada com a menstruação, definidos pela *IHS* (2004).

2.2.2 Epidemiologia

A prevalência global da enxaqueca menstrual na população em geral é de aproximadamente 3%, sendo consideravelmente superior dentro da população que sofre de enxaqueca. Tendo como base vários estudos epidemiológicos, 35% a 51% das mulheres com enxaqueca têm ESA relacionada com a menstruação e cerca de 7% a 19% têm ESA puramente menstrual [20].

2.2.3 Evidência da relação entre o período menstrual e a enxaqueca

Perto de 60% das mulheres que sofrem de enxaqueca desenvolvem crises relacionadas com o período menstrual [21]. Num estudo prospectivo recente, com 327 mulheres, o período menstrual revelou ser o principal factor de risco para a ocorrência e persistência de cefaleias e da enxaqueca [22].

Esta associação entre a enxaqueca e a menstruação verifica-se sobretudo para a ESA [23]. Num estudo de base populacional, 21% das mulheres com ESA e 4% das mulheres com ECA relataram que 75% das suas crises ocorreram num período compreendido entre os dois dias que precedem a menstruação e os três primeiros dias do ciclo menstrual [24]. Os dados de um estudo de Granella et al. [25] apontam igualmente para uma maior associação entre a enxaqueca menstrual e a ESA em relação à ECA.

Outro estudo conduzido por Stewart et al. [26], com 81 mulheres em idade fértil e com o diagnóstico de enxaqueca, revelou uma elevação significativa do risco de desenvolver uma crise de ESA nos primeiros dois dias do ciclo menstrual (OR 2,04; 95% IC= 1,49-2,81) e nos dois dias que antecedem o início da menstruação (OR 1,80; 95% IC= 1,40-2,20). Os resultados de um trabalho de MacGregor et al. [27], com uma amostra de 155 mulheres, sugerem novamente esta tendência.

2.2.4 Características da enxaqueca menstrual

A enxaqueca menstrual parece estar associada a uma evolução clínica menos favorável. Vários estudos sugerem que as crises de enxaqueca neste período são frequentemente de maior duração e gravidade, mais refractárias à terapêutica instituída e estão associadas a maior incapacidade funcional e a uma maior probabilidade de recorrência [28-30].

No estudo de MacGregor et al. [27] foram encontradas diferenças significativas na gravidade das crises. Neste estudo, o risco de desenvolver uma crise de ESA severa é 2,1 vezes superior nos dois dias que antecedem a menstruação e 3,4 vezes superior nos primeiros três dias do ciclo menstrual quando comparado com qualquer outro período do ciclo menstrual. Neste mesmo período, ou seja, entre os dois dias que antecedem a menstruação e os três primeiros dias do período menstrual, Granella et al. [31] não encontraram no seu estudo diferenças significativas no que diz respeito à gravidade das crises. No entanto, o seu trabalho permitiu evidenciar um aumento significativo da duração e da resistência à terapêutica aguda das crises neste período em relação a outras fases do ciclo menstrual. A incapacidade laboral foi também superior nesta fase. No estudo de Visser et al. [32], a enxaqueca relacionada com a menstruação foi identificada como um dos factores de risco para a recorrência das cefaleias após terapêutica com Sumatriptano.

No que diz respeito à incapacidade funcional, num estudo alemão com uma amostra de 1181 doentes, as mulheres com enxaqueca menstrual revelaram uma maior incapacidade na actividade social (84%), nas tarefas domésticas (81%) e a nível laboral (45%) [33]. Um estudo de Dowson et al. revelou igualmente que durante o período menstrual as crises de enxaqueca associavam-se a maior incapacidade nas actividades diárias [34].

Apesar da maioria dos estudos sugerir que a enxaqueca menstrual apresenta características distintas da enxaqueca sem relação com a menstruação, existem também estudos a contrariar esta ideia. Stewart et al. [26], por exemplo, não encontraram no seu

estudo diferenças significativas na duração, gravidade e incapacidade entre as crises de enxaqueca menstrual e as crises de enxaqueca sem relação com o período menstrual. Já Diamond et al. [35] concluíram que as características clínicas e a resposta à terapêutica com almotriptano são semelhantes, quer na enxaqueca relacionada com a menstruação, quer na enxaqueca não relacionada com a menstruação.

No sentido de clarificar esta controvérsia, MacGregor et al. [36] realizaram um estudo prospectivo em 153 mulheres recrutadas principalmente de centros de cuidados primários de saúde. Os dados foram sujeitos a uma análise *pos hoc* em que cada mulher serviu como seu próprio controlo e os resultados sugeriram novamente que os episódios de enxaqueca menstrual provocavam uma maior incapacidade funcional (OR 1.65; 95% IC=1.05-2.60; $p=0.03$), tinham uma maior duração (HR 1.68; 95% IC=1.31-2.16; $p<0.001$) e estavam associados a uma maior probabilidade de recaída (OR 2.66; 95% IC=1.25-5.68; $p=0.01$). A realização de análises de variância permitiu concluir que a variabilidade dos resultados estava sobretudo dependente de diferenças no tipo de enxaqueca e não de características inerentes aos doentes com um determinado tipo de cefaleia.

2.2.5 Hormonas sexuais femininas na fisiopatologia da enxaqueca

Durante os anos setenta e com base nos seus estudos, Somerville propôs a queda natural dos níveis séricos de estrogénio durante a fase luteínica tardia como o principal mecanismo responsável pela associação da enxaqueca ao período menstrual [37]. Esta teoria pressupunha ainda que a queda dos valores séricos de estrogénio fosse precedida por um período crítico de altos níveis mantidos desta hormona, justificando-se assim a ausência de associação da enxaqueca com a ovulação [37].

Recentemente, os resultados de um estudo com 38 mulheres, diagnosticadas com enxaqueca puramente menstrual ou enxaqueca relacionada com a menstruação segundo os critérios da *ICHD II*, vieram apoiar esta teoria [38]. Através da determinação dos níveis

urinários da estrona-3-glucoronídeo (metabolito estrogénico) e do pregnandiol-3-glucoronídeo (metabolito da progesterona), os autores concluíram que a probabilidade de uma crise de enxaqueca ocorrer no período correspondente à queda dos níveis de estrogénio, durante a fase luteínica tardia ou folicular precoce, é significativamente superior em comparação com as restantes fases do ciclo menstrual. Este estudo também que não existe associação entre o declínio das concentrações de progesterona durante a fase luteínica e as crises de enxaqueca.

O papel da progesterona na enxaqueca ainda não se encontra bem estabelecido. Vários estudos sugerem que o declínio isolado dos níveis séricos de estrogénio pode desencadear uma enxaqueca na ausência de progesterona [37]. No entanto, um estudo de Martin et al. [39] defende que a progesterona e os seus metabolitos podem influenciar a enxaqueca durante a fase luteínica do ciclo menstrual. Níveis moderadamente elevados de progesterona podem então promover um efeito preventivo modesto durante a fase luteínica média, ou seja, entre os três dias que antecedem o pico máximo da concentração urinária do pregnandiol-3-glucoronídeo e os dois dias que o seguem [39]. Por outro lado, quer este estudo, quer um estudo realizado por Beckham [40], sugerem que concentrações muito elevadas de progesterona podem agravar a frequência, a gravidade e a incapacidade das crises de enxaqueca que ocorrem durante a fase luteínica do período menstrual. Os efeitos da progesterona parecem assim depender da sua concentração sérica.

2.2.6 Terapêuticas hormonais na profilaxia da enxaqueca menstrual

Como foi acima referido, a mulher com enxaqueca menstrual parece ter uma maior sensibilidade ao declínio fisiológico das concentrações séricas de estrogénios. Partindo deste princípio, vários estudos testaram terapêuticas hormonais na profilaxia da enxaqueca menstrual, através da suplementação hormonal e consequente estabilização das concentrações séricas de estrogénios [41].

Os primeiros estudos realizados utilizaram a aplicação percutânea de estrogénios em gel e revelaram benefícios clínicos, especialmente quando os níveis plasmáticos desta hormona eram superiores a 50 pg/mL durante o período perimenstrual [28].

Em 2004, num estudo de Calhoun [42] com 20 mulheres submetidas a 20µg diários de etinilestradiol, entre o 1º e o 21º dia do ciclo menstrual, e a 0.9mg de estrogénios equinos conjugados, entre o 22º e 28º dia do ciclo, verificou-se uma redução média de 76% do número de dias mensais com cefaleias.

Por outro lado, num estudo com 20 mulheres com enxaqueca puramente menstrual, a aplicação percutânea de 50µg de estrogénios sob a forma de emplastro não afectou a incidência, a duração ou a gravidade das crises [43]. Um estudo randomizado recente, controlado por placebo e duplamente cego, seguiu a mesma tendência [44]. A aplicação percutânea de 50µg de estrogénios durante duas semanas na fase perimenstrual não alterou significativamente o número e a gravidade das crises de enxaqueca.

Parece assim existir um nível crítico de estrogénios indispensável para que a profilaxia hormonal da enxaqueca seja eficaz, o que está de acordo com o estudo conduzido por Pradalier em 1994, no qual 25 ou 50µg de estrogénio sob a forma de emplastro não foram eficazes na prevenção da enxaqueca, enquanto 100µg revelaram eficácia [30].

Em 2006, MacGregor et al. [45] verificaram uma diminuição significativa de 22% no número de crises ocorridas durante os dias de suplementação hormonal percutânea com 1,5mg de estrogénios em gel (RR 0.78; 95% IC= 0.62-0.99; p= 0.04). Contudo, nos cinco dias que se seguiram à suplementação estrogénica verificou-se um aumento significativo de 40% no número de crises em relação ao grupo placebo (RR 1.40; 95% IC=1.03-1.92; p = 0.03), o que se poderá explicar pelo adiamento da privação de estrógenos. Os autores sugerem que o prolongamento da suplementação estrogénica poderá evitar este fenómeno, sendo necessários mais estudos que esclareçam esta problemática.

Um novo estudo de Calhoun e Ford em 2008 [46], com uma amostragem de 229 mulheres, revelou que terapêuticas hormonais específicas para a profilaxia da enxaqueca menstrual levaram à resolução da enxaqueca relacionada com a menstruação em 81% das mulheres que cumpriram o regime terapêutico instituído. Esta melhoria associou-se ainda a uma diminuição do abuso medicamentoso ($p < 0.001$), conduzindo a uma redução significativa do consumo “per capita” de triptanos, opióides, outros fármacos para a crise e ainda de agentes profiláticos não hormonais. Este estudo incluiu três regimes distintos de profilaxia hormonal: 68.8% das mulheres foram tratadas com a administração cíclica de contraceptivos orais combinados, de baixa dosagem, associados a suplementação estrogénica em substituição dos comprimidos placebo; 21.3% foram tratadas de forma contínua com contraceptivos orais combinados e 4.5% realizaram profilaxia apenas com a administração percutânea perimenstrual de estrogénios sob a forma de emplastos. Tendo em conta que o estudo não foi desenhado no sentido de avaliar os diferentes tipos de terapêuticas hormonais, não há referência a diferenças entre os vários esquemas utilizados.

A profilaxia hormonal pode assim ser uma terapêutica eficaz e de particular interesse nas mulheres que necessitam de um método contraceptivo, que não respondem a outras abordagens profiláticas ou que possuam condições associadas que possam beneficiar com esta suplementação hormonal. Dentro destas condições destacam-se a endometriose, a menorragia, a dismenorreia ou as irregularidades menstruais [30]. Nas adolescentes com enxaqueca menstrual é preferível adiar a toma de contraceptivos estroprogestativos até ao final do crescimento linear [30]. No entanto, os benefícios do tratamento hormonal devem ser contrabalançados com as consequências de um regime terapêutico insuficiente, como o absentismo escolar e a limitação no desempenho cognitivo [30].

Ao ponderar a profilaxia hormonal com suplementação estrogénica em doses elevadas, deverá ser feita uma abordagem prudente para evitar um incremento do risco da ocorrência de

AVC isquémico [28]. Esta abordagem deverá incluir uma história clínica completa e dirigida aos principais factores de risco para esta patologia. É, assim, importante ter em linha de conta a idade e pesquisar a presença de aura, hábitos tabágicos e outros factores de risco vascular, nomeadamente a hipertensão arterial, a diabetes, a dislipidémia e a obesidade [28].

2.3 GRAVIDEZ E PERÍODO PÓS-PARTO

2.3.1 Aspectos fisiopatológicos da gravidez na enxaqueca

A gravidez é conhecida por ser um período francamente antiálgico, provavelmente mediado pelo sistema opióide endógeno. No entanto, estudos animais têm sugerido que níveis elevados de estrogénio e progesterona são necessários para o desenvolvimento da analgesia neste período [20]. Durante a gravidez, os níveis plasmáticos de 17β -estradiol, estriol e progesterona aumentam entre 10 a 100 vezes. Os níveis crescentes destas hormonas poderão explicar a melhoria mais evidente que se verifica na evolução da enxaqueca durante os últimos meses da gestação [18].

Além dos efeitos benéficos do sistema opióide e dos níveis elevados de estrogénios e progesterona, a cessação de flutuações das hormonas sexuais femininas poderá desempenhar um papel preponderante na evolução favorável da enxaqueca ao longo da gravidez [47].

2.3.2 Período gestacional

Vários estudos têm demonstrado que a enxaqueca melhora ou entra em remissão durante a gravidez na maioria das mulheres [25, 48-50]. Contudo, a maior parte destas observações são baseadas em estudos retrospectivos e as doentes foram avaliadas vários anos após a gestação ou, no melhor dos casos, no puerpério.

A percentagem de doentes com enxaqueca que efectivamente melhoraram durante a gravidez varia amplamente nos estudos retrospectivos. Cerca de 48% a 79% das mulheres

com história de enxaqueca anterior à gravidez registaram uma melhoria durante a gestação, particularmente no segundo e terceiro trimestres [20].

Um estudo prospectivo conduzido por Sances et al. [47], em 47 mulheres com ESA, revelou um decréscimo na actividade da doença no primeiro trimestre da gravidez em 46,8% das mulheres. Esta diminuição foi superior no segundo e no terceiro trimestre, quando 83% e 87% das mulheres, respectivamente, registaram uma diminuição na actividade da enxaqueca. Neste estudo, nenhuma mulher registou um agravamento das cefaleias. A remissão completa da enxaqueca durante a gravidez sofreu também uma evolução positiva ao longo da gravidez, ocorrendo em 11% das mulheres no primeiro trimestre e em 53% e 79% das mulheres no segundo e terceiro trimestres, respectivamente.

Recentemente, Kvisvik et al.[51] publicaram os resultados de um estudo prospectivo dirigido a todas as grávidas da área de influência de dois hospitais, num período compreendido entre Maio de 1997 e Junho de 1998. As conclusões deste estudo reforçam as conclusões dos estudos anteriores. De acordo com os questionários preenchidos pelas grávidas, parece existir, ao longo da gestação, uma gradual diminuição na frequência de todos os tipos de cefaleias e das dores de cabeça interpretadas como enxaqueca pelas próprias grávidas. Parece existir também um decréscimo significativo na duração das cefaleias ($p=0,001$). Este estudo tem, todavia, algumas limitações. Apesar de 208 mulheres com enxaqueca se terem disponibilizado para preencher os questionários, dois terços apresentaram inquéritos parcialmente preenchidos. Outra limitação prende-se com o facto de não de ter sido realizada, para cada cefaleia descrita nos diários, uma distinção das cefaleias com critérios de diagnóstico de enxaqueca, de acordo com as características clínicas notificadas pelas grávidas nos diários. Segundo este e outros estudos, a existência de gestações anteriores não parece influenciar o curso da enxaqueca durante uma nova gravidez [47, 49, 51].

2.3.3 Diferenças entre a ESA e a ECA

A evolução da ECA ao longo da gravidez apresenta características distintas da ESA. Cerca de metade das doentes com ECA continuarão a ter crises ao longo da gravidez, enquanto na ESA apenas cerca de 20% das doentes não apresentarão remissão completa até ao final da gravidez [52].

Os resultados de MacGregor et al. [25] sugerem também que os efeitos da gravidez na ESA e na ECA não são sobreponíveis. Este estudo encontrou uma melhoria na evolução da ESA superior à registada na ECA (ESA=43.6%, ECA=76.8%; OR 0.2; IC=0.1-0.5). Os doentes com ECA revelaram ainda uma maior tendência para não sofrer alterações no curso da enxaqueca durante este período (ECA=48.7%, ESA=22.2%; OR 3.3; CI=1.4-7.9).

Cupini et al. [53] concluíram no seu estudo que a percentagem de mulheres que desenvolve uma crise de enxaqueca pela primeira vez na gravidez é significativamente superior no grupo das mulheres com ECA em relação às mulheres com ESA ($p < 0,01$). Os dados de um estudo retrospectivo de Kelman [54] sugerem igualmente esta tendência.

Apesar disto, importa ressaltar que a gravidez parece ter um efeito favorável, quer na ESA, quer na ECA [25].

2.3.4 Período Puerperal

Existem poucos estudos sobre a história natural da enxaqueca no período puerperal. Sances et al. [47] encontraram uma considerável taxa de recorrência da enxaqueca na primeira semana (34%) e no primeiro mês pós-parto (55,3%) e sugerem que as crises ocorridas durante a primeira semana foram desencadeadas pela queda abrupta dos níveis séricos de estrogénio. Quanto às crises subsequentes, propõem que estas possam ser favorecidas por factores como a depressão pós-parto e o *stress* associado às novas responsabilidades parentais. A amamentação parece prevenir a recorrência da enxaqueca no período pós-parto [47, 55].

Kvisvik et al. [51], apesar de encontrarem um aumento significativo das cefaleias na primeira semana pós-parto ($p < 0,01$), não registaram uma variação significativa da ocorrência global das cefaleias durante todo o período puerperal em relação à gravidez. No que diz respeito às características das cefaleias neste período, os autores relataram um aumento da intensidade média das cefaleias ($p < 0,01$), da sua duração média ($p = 0,05$) e do número médio de analgésicos utilizados ($p < 0,001$) no período pós-parto em relação ao período gestacional.

2.4 CONTRACEPTIVOS ORAIS

2.4.1 Prevalência da enxaqueca nas mulheres a fazer contraceptivos orais

A prevalência da enxaqueca nas mulheres que fazem contracepção oral combinada parece ser semelhante à prevalência na população feminina em geral. Num estudo de Machado et al. [56] com uma amostra de 480 mulheres que se encontravam a fazer contraceptivos orais combinados, a taxa de mulheres com enxaqueca foi de 16.6%. Estes dados vão de encontro aos resultados de um estudo epidemiológico que envolveu a maior amostragem até hoje avaliada, no qual a prevalência da enxaqueca nas mulheres a fazer contracepção oral combinada foi de aproximadamente 18% [57].

2.4.2 A influência dos contraceptivos hormonais na enxaqueca

O efeito dos contraceptivos orais na enxaqueca é imprevisível. Ao iniciar uma pílula, a mulher com enxaqueca pode experienciar um agravamento, uma melhoria ou a manutenção das características das cefaleias [21].

Os primeiros estudos a investigar uma eventual relação entre os contraceptivos orais e a enxaqueca remontam à década de setenta, quando a maioria dos contraceptivos orais apresentava uma composição com altas dosagens de etinilestradiol (50-100 μg). Os dados da

maioria destes estudos sugeriam um agravamento da enxaqueca, principalmente durante a semana de pausa hormonal [20].

Pensa-se que o mecanismo responsável pelo agravamento da enxaqueca com a toma de contraceptivos orais seja a queda abrupta dos níveis de estrogénio que se verifica durante a semana placebo [58, 59]. De facto, sabe-se hoje que num esquema anticoncepcional com uma pílula de 20-25µg de etinilestradiol, o declínio das concentrações séricas de estrogénios experienciado durante os quatro a sete dias de pausa hormonal é equivalente ao declínio natural dos estrogénios na fase lútea tardia do ciclo menstrual [30]. Um estudo piloto conduzido por MacGregor e Hackshaw [60] é concordante com esta teoria, pois através da suplementação com 50µg de estrogénios naturais durante a semana placebo verificaram uma redução da frequência e gravidade das crises de enxaqueca. Um estudo mais recente de Sulak [61] aponta no mesmo sentido. Neste estudo, as doentes submetidas a um esquema de toma contínua de um contraceptivo oral constituído por 3mg de drospirona e 30µg de etinilestradiol ao longo de 168 dias, registaram uma diminuição da gravidade das cefaleias em comparação com o esquema contraceptivo com uma semana de pausa hormonal. O estudo não faz, no entanto, uma distinção entre a enxaqueca e os outros tipos de cefaleias.

Os doentes com ESA puramente menstrual parecem ser particularmente sensíveis aos contraceptivos orais. Num estudo recente, a redução do número de dias placebo no regime de contraceção hormonal combinada associou-se a uma diminuição da duração e da gravidade das crises de enxaqueca menstruais [62].

2.4.3 Contextualização na ICHD II

A *IHS* diferencia, na *ICHD II* [2], as enxaquecas relacionadas com o declínio natural dos níveis de estrogénio - enxaqueca menstrual ou relacionada com a menstruação - das enxaquecas associadas ao declínio de estrogénios exógenos. Estas enquadram-se dentro desta classificação nas cefaleias induzidas por hormona exógena e nas cefaleias por privação de

estrogénios, cujos critérios de diagnóstico se encontram descritos na **tabela VI**. Os autores recomendam que ambos os critérios de diagnóstico sejam aplicados.

Cefaleias induzidas por hormona exógena	Cefaleias por privação de estrogénios
A. Cefaleia ou enxaqueca preenchendo os critérios C e D.	A. Cefaleia ou enxaqueca preenchendo os critérios C e D.
B. Uso regular de hormonas exógenas.	B. Uso diário de estrogénios por ≥ 3 semanas e que é interrompido.
C. A cefaleia ou enxaqueca aparece ou piora acentuadamente dentro de 3 meses após o início das hormonas exógenas.	C. A cefaleia ou a enxaqueca aparece dentro de cinco dias após o último uso de estrogénio.
D. A cefaleia ou a enxaqueca desaparece ou reassume o seu padrão normal prévio dentro de 3 meses após a total descontinuação do uso das hormonas exógenas.	D. A cefaleia ou a enxaqueca desaparece dentro de três dias.

Tabela VI – Critérios de diagnóstico de enxaqueca por privação de estrogénios, segundo a *ICHD II*.

2.4.4 Panorama Actual

Ao longo das últimas décadas tem-se assistido a uma redução significativa da dose de estrogénios nas pílulas comercializadas. Actualmente, a maioria das pílulas apresenta doses iguais ou mesmo inferiores a 35 μ g de etinilestradiol, o que parece ter vindo a atenuar a influência dos contraceptivos orais na enxaqueca [59, 63].

Um estudo retrospectivo de Mueller [64] sugere que a enxaqueca não é, na maioria das vezes, afectada pela toma de contraceptivos orais. Neste estudo, a enxaqueca não sofreu qualquer alteração em 67% das mulheres, agravou em 27% e as restantes obtiveram uma melhoria com a toma de contraceptivos orais. Os dados de dois estudos anteriores são concordantes com esta tendência [50, 53]. Nenhum destes estudos especificou o tipo de contraceptivo e a dosagem de estrogénios dos mesmos. No entanto, e tendo em linha de conta a época em que decorreram, é provável que a grande maioria corresponda a contraceptivos orais combinados monofásicos com uma concentração de etinilestradiol entre 30 a 35 μ g.

Por outro lado, estudos recentes continuam a sugerir que a ocorrência da enxaqueca continua a ser mais provável nas doentes a fazer contraceptivos orais combinados. Aegidius et al. [57], através de um estudo transversal de base populacional, encontraram uma associação significativa entre a enxaqueca e o uso de contraceptivos orais combinados (OR=1.4; 95% IC= 1.2-1.7). O estudo não demonstrou a existência de uma associação entre as cefaleias e as diferentes dosagens de estrogénios das pílulas utilizadas pelas mulheres estudadas. Este trabalho sugere ainda que a utilização de contraceptivos orais compostos apenas por progestativos não parece influenciar o desenvolvimento de cefaleias.

O estudo retrospectivo de Machado et al. [56] sugere também que a enxaqueca é significativamente afectada pela toma de contraceptivos orais combinados, o mesmo não se verificando com os restantes tipos de cefaleias. Após a utilização dos contraceptivos orais combinados, 32.5% das mulheres com enxaqueca e 19.3% das mulheres com outros tipos de cefaleias obtiveram uma melhoria na sua evolução (OR=3.02; 95% IC=1.68–5.4), enquanto 30% das mulheres com enxaqueca e 13.8% das mulheres com outro tipo de cefaleias sofreram um agravamento (OR=3.9; 95% IC=2.12–7.18).

2.4.5 Resultados de uma revisão sistemática

Em 2005, Loder et al. [58] realizaram uma revisão sistemática da literatura com o objectivo de determinar se a utilização de contraceptivos orais está associada a um risco acrescido de desenvolver cefaleias e investigar a evolução natural e a resposta terapêutica das cefaleias em mulheres que fazem este tipo de contracepção. No final do estudo, foram retiradas quatro conclusões principais:

- 1) A maioria dos ensaios clínicos controlados não sugere existir uma relação forte e duradoura entre os contraceptivos orais e as cefaleias na maioria das mulheres;

- 2) Mulheres com história pessoal e familiar de cefaleias de difícil controlo, particularmente enxaqueca, parecem ter um risco aumentado de exacerbação das cefaleias ou surgimento de novo das mesmas;
- 3) A dose e o tipo de progestativo incluído na pílula não parecem influenciar o curso das cefaleias;
- 4) As cefaleias que se iniciam ou que se agravam após a toma de contraceptivos orais tendem a melhorar ou a desaparecer com a sua toma continuada, independentemente da causa.

2.4.6 Contraceptivos orais, enxaqueca e risco de AVC

Ao longo das últimas décadas tem-se assistido a uma preocupação crescente com a utilização de contraceptivos orais combinados na mulher com enxaqueca [65]. Ambos têm vindo a ser referenciados como factores de risco para o desenvolvimento de AVC isquémico, existindo mesmo evidência que estes dois factores possam actuar sinergicamente [66].

Uma revisão sistemática de estudos observacionais [67] mostrou que o risco de AVC se encontra aumentado em mulheres com enxaqueca (RR: 2.16; 95% IC=1.89-2.48), sendo este aumento consistente em mulheres com ECA (RR: 2.27; 95% IC=1.61-3.19) ou com ESA (RR:1.83; 95% IC= 1.06-3.15). No que diz respeito aos contraceptivos orais, parece existir um risco aumentado, embora pequeno, de AVC isquémico nas mulheres a fazer contraceptivos orais [30]. O potencial sinergismo entre estes dois factores de risco não foi confirmado por uma revisão sistemática, na qual o risco duas a quatro vezes aumentado de AVC isquémico nas mulheres com história de enxaqueca verificou-se tanto para as mulheres a fazer contraceptivos orais combinados, como para as mulheres sem este tipo de contracepção [68].

Apesar dos dados acima referidos, o risco absoluto de AVC isquémico na mulher jovem é muito baixo e, actualmente, não existe nenhuma contra-indicação formal para o uso de contraceptivos orais combinados na enxaqueca [63, 65, 66].

No entanto, e particularmente na ECA que apresenta um risco superior [69], existem fortes recomendações para cessação tabágica e utilização de contraceptivos orais com baixa dosagem de estrogénios ou constituídos apenas por progestativos [66, 70].

Em geral, as orientações terapêuticas da Organização Mundial de Saúde e do Colégio Americano de Ginecologistas e Obstetras consideram que para mulheres com menos de 35 anos com ESA e poucos ou nenhum factor de risco cardiovascular, os benefícios dos contraceptivos orais combinados ultrapassam os riscos [70, 71].

2.4.7 Considerações finais

Os estudos existentes sobre o efeito dos contraceptivos orais combinados na enxaqueca não são concordantes. Globalmente, os estudos apontam a possibilidade de os contraceptivos orais combinados poderem estar associadas a um risco aumentado de desenvolver ou agravar a enxaqueca, principalmente na semana placebo. No entanto, este efeito parece diluir-se com a toma continuada do contraceptivo.

Muitos dos estudos existentes sobre esta problemática são retrospectivos, por vezes realizados em doentes que recorrem a cuidados de saúde terciários e não especificam o tipo de contraceptivo oral utilizado ou a sua dosagem, pelo que são necessários mais estudos prospectivos randomizados e controlados para esclarecer de forma mais segura qual o papel dos contraceptivos orais na enxaqueca.

2.5 MENOPAUSA

A menopausa é definida pela OMS como o período que se sucede à ausência consecutiva da menstruação durante 12 meses. Este período resulta da depleção da reserva de folículos ováricos e durante esta fase os níveis séricos das hormonas sexuais femininas (estrogénios e progesterona) encontram-se diminuídos, contrastando com os níveis elevados de gonadotrofinas [72]. A anteceder a menopausa existe um período de irregularidade menstrual, o climatério ou período perimenopáusico, que é acompanhado de flutuações mais extremas de estrogénios e progesterona do que as que tipicamente ocorrem durante os ciclos menstruais normais [73-75]. Em contraste, a menopausa caracteriza-se por ser um período de relativa estabilidade hormonal [74].

2.5.1 Efeito do climatério e da menopausa na evolução da enxaqueca.

Vários estudos sugerem que durante o climatério, período de grande labilidade hormonal, a enxaqueca sofre um agravamento, enquanto na menopausa já estabelecida se verifica uma melhoria, com diminuição do número e gravidade das crises [76, 77].

À medida que a mulher entra na menopausa e os níveis séricos de estrogénios se tornam mais baixos e estáveis, parece existir uma diminuição da prevalência da enxaqueca [28].

Um estudo transversal de Wang et al. [77], com 1436 mulheres entre os 40 e os 55 anos de idade, mostrou que a prevalência da enxaqueca nas mulheres com menopausa espontânea (10.5%) é inferior à das mulheres que se encontravam num período de regularidade menstrual ou na fase de irregularidade menstrual que antecede a menopausa, ou seja, a perimenopausa/climatério (OR 0.6; 95% IC= 0.4–0.9, $p = 0.03$).

Num estudo de Neri et al. [78] 67% das mulheres com menopausa fisiológica apresentaram uma redução de pelo menos 50% na frequência da enxaqueca, enquanto apenas 9% agravaram o quadro pré-existente. Nas restantes nenhuma alteração foi registada. O autor

atribuiu a evolução favorável da enxaqueca na menopausa à ausência de flutuações das hormonas sexuais femininas que se verifica neste período.

O estudo de Wang et al.[77] é coerente com esta teoria, pois revelou que níveis baixos de estrogénios (<50pg/mL) e elevados de hormona folículo-estimulante (FSH) (>30mUI/mL), característicos da menopausa, estavam associados a uma redução da prevalência da enxaqueca, mesmo durante o climatério. No mesmo sentido, Lichten et al. [79] ao simularem artificialmente a queda dos níveis séricos de estrogénios em mulheres menopáusicas, induziram crises de enxaqueca severas nas 16 mulheres que compunham o grupo com história pessoal de enxaqueca relacionada com a menstruação.

Outros estudos revelam uma melhoria da enxaqueca na menopausa mais modesta [50, 53, 64, 80]. Estes estudos mostraram que, durante a menopausa espontânea, 24% a 37% das mulheres registaram uma melhoria da enxaqueca, enquanto 27% a 48% não referiram qualquer alteração e 16% a 42% relataram um agravamento.

Os dados brutos do estudo retrospectivo de Mattsson [24] com 728 mulheres entre os 40 e os 74 anos, apontam para uma diminuição do risco de desenvolver ESA após a menopausa. No entanto, quando estes dados foram sujeitos a um processo de padronização em função da idade e do uso de terapêutica hormonal de substituição (THS), não se obteve significância estatística.

Existem poucos trabalhos orientados especificamente para as possíveis mudanças inerentes à enxaqueca durante o climatério e a menopausa, sendo a maioria dos estudos desenhados a partir de questionários dirigidos retrospectivamente. São assim necessários estudos prospectivos para confirmar a impressão clínica globalmente aceite que a enxaqueca sofre um agravamento durante o climatério, com uma posterior melhoria durante a menopausa.

2.5.2 Diferenças entre Menopausa espontânea e cirúrgica

Os efeitos da menopausa espontânea e cirúrgica na enxaqueca não são uniformes. Vários estudos sugerem que a menopausa espontânea se associa a uma menor prevalência de enxaqueca, quando comparada com a menopausa cirúrgica [50, 77, 78].

No estudo de Wang et al. [77], com doentes entre os 40 e os 54 anos de idade, as mulheres com menopausa cirúrgica apresentaram uma prevalência de enxaqueca de 27%, enquanto nas mulheres com menopausa espontânea esta taxa foi de apenas 10,5%. Apesar do termo menopausa cirúrgica implicar a ooforectomia bilateral, neste estudo o grupo das mulheres com menopausa cirúrgica incluiu 61 mulheres submetidas apenas a histerectomia, 21 mulheres com histerectomia e ooforectomia unilateral e 19 mulheres com histerectomia e ooforectomia bilateral. A prevalência da enxaqueca foi mais baixa nas mulheres submetidas a histerectomia (28.6%) ou histerectomia e ooforectomia bilateral (15.8%). No entanto, estas diferenças não atingiram significância estatística. Não existem estudos a testar o efeito da ooforectomia bilateral sem histerectomia.

No estudo retrospectivo de Granella et al. [50], com 164 mulheres menopáusicas com ESA, o agravamento na evolução da enxaqueca foi significativamente mais frequente nas mulheres com história de menopausa cirúrgica do que nas mulheres com menopausa espontânea ($p < 0.01$). Em concordância com este trabalho, Neri et al. [78] verificaram que nas mulheres submetidas a ooforectomia a evolução da enxaqueca foi significativamente pior quando comparadas com as mulheres com menopausa espontânea ($p < 0.003$). Os autores sugerem que a privação abrupta de estrogénios nas mulheres submetidas a ooforectomia cirúrgica, poderá predispor mais facilmente ao desenvolvimento da enxaqueca em comparação com a queda gradual que se verifica na menopausa espontânea.

2.5.3 Terapêutica Hormonal de Substituição (THS)

A evidência existente sobre o efeito da THS na menopausa é escassa e não é consensual.

No estudo retrospectivo de Mueller [64] com 451 mulheres que recorreram a um centro de cuidados terciários em cefaleias, a maioria das mulheres com enxaqueca (64.1%) não relatou qualquer alteração após iniciar a THS, enquanto 22.5% pioraram e apenas 13.3% relataram uma melhoria.

No estudo transversal de Aegidius et al. [81], 5507 mulheres que já se encontravam na menopausa responderam a um questionário sobre a utilização de THS e a ocorrência de cefaleias. Este estudo concluiu que as mulheres com enxaqueca a fazer THS tinham uma probabilidade aumentada de desenvolver crises comparativamente com as que nunca fizeram THS (OR 1.6; 95% IC=1.4–1.9). Esta associação verificou-se tanto com vias de administração sistémica (OR 1.3; 95% IC=1.1–1.5), como com vias de administração tópica (OR 1.3; 95% IC=1.0–1.6).

Num estudo transversal conduzido por Misakian et al. [82] em 39 876 profissionais de saúde, incluindo 17 107 em fase de menopausa estabelecida, as mulheres que se encontravam a fazer THS apresentaram um risco aumentado, de aproximadamente 40%, de desenvolver enxaqueca quando comparadas com as mulheres que nunca se submeteram a THS. Esta associação manteve a sua significância estatística mesmo após a eliminação do efeito das variáveis confundentes, nomeadamente a idade, a raça, os hábitos alcoólicos e tabágicos, a idade de início da menopausa, a toma anterior de contraceptivos orais e o tipo de menopausa (OR 1.42; 95% IC=1.24–1.62). Este risco aumentado verifica-se tanto na THS com formulações contendo apenas estrogénios (OR 1.39; 95% IC=1.14-1.69), como para as formulações com estrogénios e progestativos (OR 1.41; 95% IC=1.22-1.63). Este estudo não permitiu, no entanto, determinar se estes resultados traduzem uma associação causal ou apenas uma tendência das mulheres com enxaqueca para utilizar a THS na menopausa.

2.5.4 Aspectos particulares da THS na enxaqueca

Verificamos que os trabalhos que foram realizados no sentido de investigar a relação entre a THS e a enxaqueca apontam para um agravamento das cefaleias nas mulheres a fazer THS. Existem, no entanto, estudos que evidenciam aspectos particulares a ter em conta ao iniciar uma THS numa mulher com história pessoal de enxaqueca.

2.5.4.1 Diferentes esquemas de THS na enxaqueca

Neste âmbito, Facchinetti et al. [83] estudaram três regimes diferentes de TSH: combinado contínuo (1mg/dia de estradiol hemihidrato e 0.5mg/dia de noretisterona administrados diariamente sem interrupções), sequencial cíclico (2mg/dia de valerato de estradiol por 21 dias com 1mg/dia de acetato de ciproterona nos dias 12 a 21) e sequencial contínuo (0,625mg/dia de estrogénios orais conjugados administrados por 28 dias e acetato de medroxiprogesterona nos últimos 7 a 14 dias). Após um período observacional de 6 meses, os resultados demonstraram um aumento na frequência das crises e no consumo de analgésicos em todos os grupos, mas o agravamento foi inferior no grupo que recebeu terapêutica combinada contínua.

Ao instituir a terapêutica hormonal de substituição num doente com enxaqueca, deve ser então dada preferência aos regimes de administração contínua de estrogénio em detrimento das formas cíclicas [76].

Apesar de existir evidência de diferenças entre os diversos regimes de THS, não existem estudos que investiguem a THS como possível modalidade terapêutica específica na enxaqueca.

2.5.4.2 Diferentes vias de administração da THS na enxaqueca

No que diz respeito às diferentes vias de administração da THS, um estudo realizado por MacGregor [84] sugere que as formas transdérmicas e percutâneas de administração de

estrogénios estão associadas a uma maior probabilidade de melhoria da enxaqueca, quando comparadas com as formas orais. Estes resultados são concordantes com o estudo prospectivo de Nappi et al. [85], no qual as mulheres foram submetidas a dois esquemas diferentes de THS: um esquema constituído pela aplicação transdérmica de um emplastro de 50µg de estradiol a cada sete dias durante 28 dias associado à administração de 10mg/dia de acetato de medroxiprogesterona entre o 15º e o 28º dia; e outro esquema hormonal composto por 0,625mg/dia de estrogénios conjugados durante 28 dias mais 10mg/dia de acetato de medroxiprogesterona nos últimos 14 dias. Após um período de observação de sete meses, o estudo demonstrou um aumento significativo da frequência das crises de enxaqueca e do número de dias com cefaleias no subgrupo a fazer o esquema hormonal com a formulação oral de estrogénios. Pelo contrário, não foram encontradas diferenças nos mesmos parâmetros no subgrupo a fazer estrogénios transdérmicos.

As formas orais de estrogénios estão associadas a uma ampla variação das concentrações séricas desta hormona. Esta variação pode contribuir, em parte, para o desenvolvimento da enxaqueca, principalmente se aliada a flutuações estrogénicas endógenas na mulher que se encontra no climatério [84]. Por outro lado, as vias de administração transdérmica e percutânea associam-se a níveis séricos de estrogénio mais estáveis, em doses fisiológicas [84].

CONCLUSÃO

Desde os anos setenta, as hormonas sexuais femininas têm vindo a ser colocadas como potenciais agentes moduladores da enxaqueca. No entanto, o papel destas hormonas ainda hoje não se encontra totalmente esclarecido devido à escassez de estudos com dimensão e qualidade suficientes para confirmar ou refutar esta hipótese.

A maioria dos trabalhos realizados sugere uma provável relação entre as hormonas sexuais femininas e a etiopatogenia da enxaqueca. A queda dos níveis séricos de estrogénios, após uma exposição a elevadas concentrações desta hormona durante vários dias, tem vindo a ser particularmente relacionada com o desenvolvimento de crises de enxaqueca, principalmente nas mulheres com ESA. A fase inicial do período menstrual, o período pós-parto, a semana de pausa hormonal na contraceção hormonal combinada e o climatério são, deste modo, períodos potencialmente vulneráveis para a mulher com enxaqueca. As flutuações hormonais do período menstrual parecem ainda estar associadas a uma evolução clínica menos favorável. Nesta fase, as crises são geralmente mais graves, de maior duração e fazem-se acompanhar de maior incapacidade funcional e resistência à terapêutica instituída.

Por outro lado, a ausência de flutuações hormonais com níveis crescentes ou decrescentes de estrogénios, no período gestacional e na menopausa respectivamente, parecem beneficiar o curso evolutivo da enxaqueca.

No que respeita ao papel dos estrogénios exógenos, os efeitos deletérios dos contraceptivos orais combinados na enxaqueca parecem dissipar-se com a toma continuada dos mesmos, devendo a atenção do clínico centrar-se no risco de AVC associado ao uso de contraceptivos orais em mulheres com enxaqueca, especialmente se acompanhada de aura ou outros factores de risco cardiovascular.

Apesar da consistente evidência clínica da relação entre as hormonas sexuais femininas e a enxaqueca, os mecanismos fisiopatológicos subjacentes a esta associação ainda não se

encontram bem definidos. Estudos de investigação básica têm sugerido que os estrogénios poderão mediar um aumento da excitabilidade neuronal e da vasodilatação, predispondo, assim, ao desenvolvimento de crises de enxaqueca. No entanto, existem evidentes limitações na extrapolação destes resultados para a dinâmica registada nos estudos clínicos, sendo necessários mais estudos para esclarecer os mecanismos através dos quais as flutuações hormonais poderão precipitar crises de enxaqueca.

A ausência de mecanismos fisiopatológicos evidentes não impediu, no entanto, a investigação das potencialidades terapêuticas de uma estabilização destas flutuações hormonais. Estudos recentes têm evidenciado que a minimização ou eliminação das descidas mensais das concentrações séricas de estrogénio poderão assumir um papel preponderante na profilaxia da enxaqueca relacionada com a menstruação. A profilaxia hormonal, através de esquemas contínuos de contraceção oral combinada, começa assim a emergir como uma potencial ferramenta terapêutica nas mulheres com enxaqueca no período menstrual resistentes às terapêuticas de fase aguda convencionais. No entanto, são necessários mais estudos para assegurar a eficácia e segurança desta abordagem profilática.

A manipulação hormonal poderá ainda ter particular interesse nas mulheres que sofrem um agravamento da enxaqueca no climatério mediante a optimização da THS. Nestas doentes deverá ser dada preferência às formulações transdérmicas ou percutâneas de administração de estrogénios e aos regimes de administração contínua, que se associam a menores flutuações hormonais.

Sendo actualmente clara a elevada prevalência e o impacto social e económico da enxaqueca nos países industrializados, é fundamental que os profissionais de saúde compreendam a associação entre a enxaqueca e as hormonas sexuais femininas, de forma a desenvolver estratégias que permitam uma optimização da orientação terapêutica destes doentes.

BIBLIOGRAFIA

1. Lipton, R.B., et al., *Prevalence and burden of migraine in the United States: data from the American Migraine Study II*. Headache, 2001. **41**(7): p. 646-57.
2. Olesen, J. and T.J. Steiner, *The International classification of headache disorders, 2nd edn (ICDH-II)*. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2004. **75**(6): p. 808-11.
3. Bigal, M.E. and R.B. Lipton, *The epidemiology, burden, and comorbidities of migraine*. Neurol Clin, 2009. **27**(2): p. 321-34.
4. Leonardi, M., et al., *The global burden of migraine: measuring disability in headache disorders with WHO's Classification of Functioning, Disability and Health (ICF)*. J Headache Pain, 2005. **6**(6): p. 429-40.
5. Monteiro, J.M.P., *Cefaleias: estudo epidemiológico e clínico de uma população urbana.*, in ICBAS. 1995, Univ. do Porto: Porto.
6. Goadsby, P.J., *Pathophysiology of migraine*. Neurol Clin, 2009. **27**(2): p. 335-60.
7. Mathew, N.T., *Pathophysiology, epidemiology, and impact of migraine*. Clin Cornerstone, 2001. **4**(3): p. 1-17.
8. Benoit, D.P., *An introduction to migraine pathophysiology*. Techniques in Regional Anesthesia and Pain Management, 2009. **13**(1): p. 5-8.
9. Silberstein, S.D., *Migraine*. Lancet, 2004. **363**(9406): p. 381-91.
10. Just, S., et al., *Pathophysiology of migraine: A role for neuropeptides*. Drug Discovery Today Disease Mechanisms, 2006. **3**(3): p. 327-333.
11. Foroozan, R. and F.M. Cutrer, *Transient Neurologic Dysfunction in Migraine*. Neurologic clinics, 2009. **27**(2): p. 361-378.
12. Diener, H.C., M. Kuper, and T. Kurth, *Migraine-associated risks and comorbidity*. J Neurol, 2008. **255**(9): p. 1290-301.
13. Katsarava, Z. and C. Weimar, *Migraine and stroke*. J Neurol Sci, 2010. **299**(1-2): p. 42-4.
14. Tepper, S.J. and R.C. Spears, *Acute treatment of migraine*. Neurol Clin, 2009. **27**(2): p. 417-27.
15. Silberstein, S.D., *Preventive migraine treatment*. Neurol Clin, 2009. **27**(2): p. 429-43.
16. Evers, S., et al., *EFNS guideline on the drug treatment of migraine--revised report of an EFNS task force*. Eur J Neurol, 2009. **16**(9): p. 968-81.
17. Martin, V.T. and M. Behbehani, *Ovarian hormones and migraine headache: understanding mechanisms and pathogenesis--part I*. Headache, 2006. **46**(1): p. 3-23.
18. Gupta, S., et al., *Potential role of female sex hormones in the pathophysiology of migraine*. Pharmacol Ther, 2007. **113**(2): p. 321-40.
19. Recober, A. and L.O. Geweke, *Menstrual migraine*. Curr Neurol Neurosci Rep, 2005. **5**(2): p. 93-8.
20. Martin, V.T. and M. Behbehani, *Ovarian hormones and migraine headache: understanding mechanisms and pathogenesis--part 2*. Headache, 2006. **46**(3): p. 365-86.
21. Lay, C.L. and S.W. Broner, *Migraine in women*. Neurol Clin, 2009. **27**(2): p. 503-11.
22. Wober, C., et al., *Prospective analysis of factors related to migraine attacks: the PAMINA study*. Cephalalgia, 2007. **27**(4): p. 304-14.
23. MacGregor, E.A., *Oestrogen and attacks of migraine with and without aura*. Lancet Neurol, 2004. **3**(6): p. 354-61.

24. Mattsson, P., *Hormonal factors in migraine: a population-based study of women aged 40 to 74 years*. Headache, 2003. **43**(1): p. 27-35.
25. Granella, F., et al., *Migraine with aura and reproductive life events: a case control study*. Cephalalgia, 2000. **20**(8): p. 701-7.
26. Stewart, W.F., et al., *Menstrual cycle and headache in a population sample of migraineurs*. Neurology, 2000. **55**(10): p. 1517-23.
27. MacGregor, E.A. and A. Hackshaw, *Prevalence of migraine on each day of the natural menstrual cycle*. Neurology, 2004. **63**(2): p. 351-3.
28. Brandes, J.L., *The influence of estrogen on migraine: a systematic review*. JAMA, 2006. **295**(15): p. 1824-30.
29. Silberstein, S.D., *Headache and female hormones: what you need to know*. Curr Opin Neurol, 2001. **14**(3): p. 323-33.
30. Calhoun, A.H. (2011, August 10). Estrogen-associated migraine. Waltham: UpToDate [consultado em 11 Novembro de 2011]. Disponível em: http://www.uptodate.com/contents/estrogenassociatedmigraine?source=search_result&search=estrogen+migraine&selectedTitle=1%7E150.
31. Granella, F., et al., *Characteristics of menstrual and nonmenstrual attacks in women with menstrually related migraine referred to headache centres*. Cephalalgia, 2004. **24**(9): p. 707-16.
32. Visser, W.H., et al., *Risk factors for headache recurrence after sumatriptan: a study in 366 migraine patients*. Cephalalgia, 1996. **16**(4): p. 264-9.
33. Couturier, E.G., et al., *Menstrual migraine in a representative Dutch population sample: prevalence, disability and treatment*. Cephalalgia, 2003. **23**(4): p. 302-8.
34. Dowson, A.J., et al., *Disability associated with headaches occurring inside and outside the menstrual period in those with migraine: a general practice study*. Headache, 2005. **45**(4): p. 274-82.
35. Diamond, M.L., et al., *Characteristics of migraine attacks and responses to almotriptan treatment: a comparison of menstrually related and nonmenstrually related migraines*. Headache, 2008. **48**(2): p. 248-58.
36. MacGregor, E.A., et al., *Characteristics of menstrual vs nonmenstrual migraine: a post hoc, within-woman analysis of the usual-care phase of a nonrandomized menstrual migraine clinical trial*. Headache, 2010. **50**(4): p. 528-38.
37. MacGregor, E.A., *Migraine headache in perimenopausal and menopausal women*. Curr Pain Headache Rep, 2009. **13**(5): p. 399-403.
38. MacGregor, E.A., et al., *Incidence of migraine relative to menstrual cycle phases of rising and falling estrogen*. Neurology, 2006. **67**(12): p. 2154-8.
39. Martin, V.T., et al., *Defining the relationship between ovarian hormones and migraine headache*. Headache, 2005. **45**(9): p. 1190-201.
40. Beckham, J.C., et al., *The relationship of ovarian steroids, headache activity and menstrual distress: a pilot study with female migraineurs*. Headache, 1992. **32**(6): p. 292-7.
41. Calhoun, A.H. and S. Hutchinson, *Hormonal therapies for menstrual migraine*. Curr Pain Headache Rep, 2009. **13**(5): p. 381-5.
42. Calhoun, A.H., *A novel specific prophylaxis for menstrual-associated migraine*. South Med J, 2004. **97**(9): p. 819-22.

43. Smits, M.G., et al., *Perimenstrual migraine: effect of Estraderm TTS and the value of contingent negative variation and exteroceptive temporalis muscle suppression test.* Headache, 1994. **34**(2): p. 103-6.
44. Almen-Christensson, A., et al., *Prevention of menstrual migraine with perimenstrual transdermal 17-beta-estradiol: a randomized, placebo-controlled, double-blind crossover study.* Fertil Steril, 2011. **96**(2): p. 498-500 e1.
45. MacGregor, E.A., et al., *Prevention of menstrual attacks of migraine: a double-blind placebo-controlled crossover study.* Neurology, 2006. **67**(12): p. 2159-63.
46. Calhoun, A. and S. Ford, *Elimination of menstrual-related migraine beneficially impacts chronification and medication overuse.* Headache, 2008. **48**(8): p. 1186-93.
47. Sances, G., et al., *Course of migraine during pregnancy and postpartum: a prospective study.* Cephalalgia, 2003. **23**(3): p. 197-205.
48. Chen, T.C. and A. Leviton, *Headache recurrence in pregnant women with migraine.* Headache, 1994. **34**(2): p. 107-10.
49. Maggioni, F., et al., *Headache during pregnancy.* Cephalalgia, 1997. **17**(7): p. 765-9.
50. Granella, F., et al., *Migraine without aura and reproductive life events: a clinical epidemiological study in 1300 women.* Headache, 1993. **33**(7): p. 385-9.
51. Kvisvik, E.V., et al., *Headache and migraine during pregnancy and puerperium: the MIGRA-study.* J Headache Pain, 2011. **12**(4): p. 443-51.
52. Torelli, P., G. Allais, and G.C. Manzoni, *Clinical review of headache in pregnancy.* Neurol Sci, 2010. **31 Suppl 1**: p. S55-8.
53. Cupini, L.M., et al., *Sex-hormone-related events in migrainous females. A clinical comparative study between migraine with aura and migraine without aura.* Cephalalgia, 1995. **15**(2): p. 140-4.
54. Kelman, L., *Women's issues of migraine in tertiary care.* Headache, 2004. **44**(1): p. 2-7.
55. Wall, V.R., *Breastfeeding and migraine headaches.* J Hum Lact, 1992. **8**(4): p. 209-12.
56. Machado, R.B., et al., *Epidemiological and clinical aspects of migraine in users of combined oral contraceptives.* Contraception, 2010. **81**(3): p. 202-8.
57. Aegidius, K., et al., *Oral contraceptives and increased headache prevalence: the Head-HUNT Study.* Neurology, 2006. **66**(3): p. 349-53.
58. Loder, E.W., D.C. Buse, and J.R. Golub, *Headache as a side effect of combination estrogen-progestin oral contraceptives: a systematic review.* Am J Obstet Gynecol, 2005. **193**(3 Pt 1): p. 636-49.
59. Massiou, H. and E.A. MacGregor, *Evolution and treatment of migraine with oral contraceptives.* Cephalalgia, 2000. **20**(3): p. 170-4.
60. Macgregor, E.A. and A. Hackshaw, *Prevention of migraine in the pill-free interval of combined oral contraceptives: a double-blind, placebo-controlled pilot study using natural oestrogen supplements.* J Fam Plann Reprod Health Care, 2002. **28**(1): p. 27-31.
61. Sulak, P., et al., *Headaches and oral contraceptives: impact of eliminating the standard 7-day placebo interval.* Headache, 2007. **47**(1): p. 27-37.
62. De Leo, V., et al., *Combined oral contraceptives in women with menstrual migraine without aura.* Fertil Steril, 2011. **96**(4): p. 917-20.
63. Allais, G., et al., *Oral contraceptives in women with migraine: balancing risks and benefits.* Neurol Sci, 2004. **25 Suppl 3**: p. S211-4.

64. Mueller, L., *Predictability of exogenous hormone effect on subgroups of migraineurs*. Headache, 2000. **40**(3): p. 189-93.
65. Bousser, M.-G., *Estrogens, Migraine, and Stroke*. Stroke, 2004. **35**(11 suppl 1): p. 2652-2656.
66. Bousser, M.G., 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**(3): p. 155-6.
67. Etminan, M., et al., *Risk of ischaemic stroke in people with migraine: systematic review and meta-analysis of observational studies*. BMJ, 2005. **330**(7482): p. 63.
68. Curtis, K.M., A.P. Mohllajee, and H.B. Peterson, *Use of combined oral contraceptives among women with migraine and nonmigrainous headaches: a systematic review*. Contraception, 2006. **73**(2): p. 189-94.
69. Schurks, M., et al., *Migraine and cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis*. BMJ, 2009. **339**: p. b3914.
70. *ACOG practice bulletin. No. 73: Use of hormonal contraception in women with coexisting medical conditions*. Obstet Gynecol, 2006. **107**(6): p. 1453-72.
71. *U S. Medical Eligibility Criteria for Contraceptive Use, 2010*. MMWR Recomm Rep, 2010. **59**(RR-4): p. 1-86.
72. Silberstein, S.D., *Hormone-related headache*. Med Clin North Am, 2001. **85**(4): p. 1017-35.
73. Nappi, R.E., et al., *Hormonal management of migraine at menopause*. Menopause Int, 2009. **15**(2): p. 82-6.
74. Loder, E., P. Rizzoli, and J. Golub, *Hormonal management of migraine associated with menses and the menopause: a clinical review*. Headache, 2007. **47**(2): p. 329-40.
75. Shuster, L.T., et al., *Hormonal manipulation strategies in the management of menstrual migraine and other hormonally related headaches*. Curr Neurol Neurosci Rep, 2011. **11**(2): p. 131-8.
76. MacGregor, E.A., *Estrogen replacement and migraine*. Maturitas, 2009. **63**(1): p. 51-5.
77. Wang, S.J., et al., *Migraine prevalence during menopausal transition*. Headache, 2003. **43**(5): p. 470-8.
78. Neri, I., et al., *Characteristics of headache at menopause: a clinico-epidemiologic study*. Maturitas, 1993. **17**(1): p. 31-7.
79. Lichten, E.M., et al., *The confirmation of a biochemical marker for women's hormonal migraine: the depo-estradiol challenge test*. Headache, 1996. **36**(6): p. 367-71.
80. Hodson, J., J. Thompson, and F. al-Azzawi, *Headache at menopause and in hormone replacement therapy users*. Climacteric, 2000. **3**(2): p. 119-24.
81. Aegidius, K.L., et al., *Hormone replacement therapy and headache prevalence in postmenopausal women. The Head-HUNT study*. Eur J Neurol, 2007. **14**(1): p. 73-8.
82. Misakian, A.L., et al., *Postmenopausal hormone therapy and migraine headache*. J Womens Health (Larchmt), 2003. **12**(10): p. 1027-36.
83. Facchinetti, F., et al., *Hormone supplementation differently affects migraine in postmenopausal women*. Headache, 2002. **42**(9): p. 924-9.
84. MacGregor, A., *Effects of oral and transdermal estrogen replacement on migraine*. Cephalalgia, 1999. **19**(2): p. 124-5.
85. Nappi, R.E., et al., *Course of primary headaches during hormone replacement therapy*. Maturitas, 2001. **38**(2): p. 157-63.

