



# **Revisão atualizada da enxaqueca e do seu tratamento**

**Miguel Torres Monteiro Carneiro Marcelino**

Dissertação para obtenção do Grau de Mestrem  
**Medicina**  
(Mestrado integrado)

Orientador: Prof. Doutor Francisco José Álvarez Pérez

**fevereiro de 2022**



# **Dedicatória**

A todos os que me acompanharam ao longo desta caminhada.



# **Agradecimentos**

Primeiramente, gostaria de agradecer ao Prof. Doutor Francisco Álvarez pelo enorme interesse e amabilidade com que abraçou este desafio e por ser um exemplo de dedicação e profissionalismo.

Adicionalmente, à minha família pelo apoio e amor incondicional que me permitiu alcançar mais um sonho.

Por último, mas não menos importante, aos meus amigos pela desmedida paciência e disponibilidade.



# Resumo

A enxaqueca é considerada a terceira patologia mais comum do mundo e possui uma prevalência total estimada de 14,7%.

Esta patologia é caracterizada por crises recorrentes de cefaleia de intensidade moderada ou severa que pode ser acompanhada por sintomas sistêmicos e neurológicos reversíveis. Face à sua sintomatologia e recorrência, a enxaqueca acarreta elevada incapacidade e contribui para a diminuição da qualidade de vida.

Relativamente ao seu diagnóstico, este é clínico e é realizado mediante os critérios definidos pela 3<sup>a</sup> Edição da The International Classification of Headache Disorders.

Habitualmente, os indivíduos que padecem desta patologia identificam diversos fatores desencadeantes. Os mais frequentemente relatados são o stress, a menstruação, o jejum, as alterações ambientais, as alterações do sono, o álcool, os estímulos auditivos, olfativos e visuais, a fadiga e certos tipos de alimentos.

O tratamento agudo da enxaqueca está indicado a todos os indivíduos que padecem desta patologia e tem como objetivo permitir o alívio rápido e consistente da cefaleia, bem como, dos sintomas que a acompanham. Apesar de não possuir cura, existe terapêutica preventiva que visa reduzir a sua frequência, severidade e duração, melhorando, assim, a qualidade de vida dos indivíduos que padecem desta patologia. Recentemente, o surgimento de novas terapêuticas poderá revolucionar o tratamento da enxaqueca que está marcado por elevadas taxas de ineficácia e de contraindicações.

Deste modo, face à elevada incapacidade, à dificuldade de a controlar e ao surgimento de novas terapêuticas, proponho elaborar uma revisão que vise fornecer uma abordagem clínica da enxaqueca que explore não só o seu diagnóstico, fisiopatologia e genética, como também, as terapêuticas mais recentes. Como objetivo último, pretendo que esta revisão permita a melhor compreensão desta patologia e estabeleça indicações de como a tratar com sucesso, minimizando, assim, o impacto que possui em milhões de indivíduos.



# Palavras-chave

Enxaqueca; Diagnóstico; Fatores desencadeantes; Tratamento agudo; Tratamento preventivo



# Abstract

Migraine is considered the third most common condition in the world and has an estimated total prevalence of 14.7%.

This pathology is characterized by recurrent attacks of moderate or severe headache that may be accompanied by reversible systemic and neurological symptoms. Due to its symptoms and recurrence, migraine causes high disability and contributes to reduced quality of life.

In regard to its diagnosis, it is clinical and is performed according to the criteria defined by the 3rd Edition of The International Classification of Headache Disorders.

Usually, individuals suffering from this pathology identify several trigger factors. The most frequently reported are stress, menstruation, fasting, environmental changes, sleep disturbances, alcohol, auditory, olfactory and visual stimuli, fatigue and certain types of food.

The acute treatment of migraine is indicated to everyone who suffers from this pathology and aims to provide rapid and consistent relief from headache, as well as the symptoms that accompany it. Despite not having a cure, there is preventive therapy that aims to reduce its frequency, severity and duration, thus improving the quality of life of individuals suffering from this pathology. Recently, the emergence of new therapies may revolutionize the treatment of migraine, which is marked by high rates of ineffectiveness and contraindications.

Furthermore, given the high disability, the difficulty to control it and the emergence of new therapies, I propose to elaborate a review that aims to provide a clinical approach to migraine that explores not only its diagnosis, pathophysiology and genetics, but also the most recent therapies. The chief goal of this review is to provide a better understanding of this pathology and establish best practises on how to successfully treat it, thus minimizing its impact on millions of individuals.



# **Keywords**

Migraine; Diagnosis; Trigger factors; Acute treatment; Preventive treatment



# Índice

1	Introdução .....	1
2	Metodologia .....	3
3	A Enxaqueca .....	4
3.1	Aspetos epidemiológicos, comorbilidades e impactos sociais da enxaqueca ....	4
3.2	Manifestações Clínicas .....	6
3.2.1	Pródromos .....	6
3.2.2	Aura.....	7
3.2.3	Cefaleia.....	8
3.2.4	Resolução .....	8
3.2.5	Pós-dromos .....	8
3.3	Diagnóstico.....	9
3.4	A Enxaqueca Crónica .....	11
3.5	Fisiopatologia .....	11
3.6	Genética.....	16
3.6.1	Enxaqueca monogénica .....	17
3.6.2	Genética da enxaqueca e das suas comorbilidades .....	19
3.7	Fatores desencadeantes .....	20
4	Tratamento da enxaqueca .....	23
4.1	Terapêutica Aguda .....	23
4.1.1	Populações especiais.....	26
4.2	Terapêutica Preventiva .....	27
4.2.1	Populações especiais.....	31
4.3	Medicina complementar e integrativa .....	31
4.4	Novas terapêuticas .....	34
5	Conclusão.....	38
6	Bibliografia .....	40



# Lista de Figuras

Figura 1 Esquematização do desencadeamento da dor através da via trigeminovascular .....	14
Figura 2 Esquematização dos mecanismos de atuação das novas terapêuticas.....	34



# Lista de Tabelas

Tabela 1 Critérios diagnósticos de enxaqueca com ou sem aura. Adaptado de The International Classification of Headache Disorders .....	10
Tabela 2 Diretrizes da American Headache Society (AHS) para o tratamento agudo da enxaqueca na população adulta.....	23
Tabela 3 Diretrizes da American Headache Society (AHS) e American Academy of Neurology (ANN) para o tratamento profilático da enxaqueca episódica na população adulta .....	28
Tabela 4 Diretrizes da American Headache Society (AHS) e American Academy of Neurology (AAN) para prevenção a curto prazo da enxaqueca associada à menstruação na população adulta.....	29
Tabela 5 Critérios da American Headache Societ (AHS) para a iniciação de terapêutica com anticorpos monoclonais .....	35
Tabela 6 Novas terapêuticas para a enxaqueca .....	36
Tabela 7 Critérios da American Headache Society (AHS) para a continuação de terapêutica com anticorpos monoclonais ou com dispositivos de neuromodulação .....	37



## Lista de Acrónimos

AAN	American Academy of Neurology
ADN	Ácido desoxirribonucleico
AHS	American Headache Society
AINE	Anti-inflamatório não esteroide
ATP	Adenosina trifosfato
AVC	Acidente vascular cerebral
CADASIL	Arteriopatia cerebral autossómica dominante com enfartes subcorticais e leucoencefalopatia
cAMP	Monofosfato cíclico de adenosina
CGRP	Péptido relacionado com o gene da calcitonina
CLR	Recetor semelhante ao recetor de calcitonina
CTC	Complexo trigeminal cervical
DCA	Depressão cortical alastrante
DHE	Di-hidroergotamina
EHE	Enxaqueca hemiplérgica esporádica
EHF	Enxaqueca hemiplérgica familiar
ESR1	Recetor de estrogénio tipo 1
ESR2	Recetor de estrogénio tipo 2
FASPS	Síndrome familiar de avanço das fases de sono
FDA	Food and Drug Administration
GWAS	Estudo de associação do genoma completo
HCN	Canais ativados por hiperpolarização e modulados por nucleótidos cíclicos
MAO	Monoamino oxidase
PACAP-38	Polipeptídeo hipofisário ativador de adenilato ciclase-38
RAMP1	Proteína modificadora da atividade do recetor 1
RVCL	Vasculopatia retinal com leucodistrofia cerebral
SSRI	Inibidores seletivo de recaptção de serotonina
YLD	Incapacidade expressa como anos de vida perdidos por doença e/ou incapacidade



# 1 Introdução

A cefaleia é um dos principais motivos que levam os utentes à procura de atendimento médico e é a principal causa de incapacidade entre as patologias neurológicas.(1) Esta pode ser classificada como primária ou secundária, dependendo da sua causa.(1) As primárias são aquelas cuja cefaleia é o distúrbio em si, ao passo que, as secundárias são o resultado de outra patologia.(1)

A enxaqueca é uma cefaleia primária,(1) com uma prevalência total estimada de 14,7%,(2) habitualmente, acompanhada por uma elevada incapacidade e redução de qualidade de vida.(3) Esta caracteriza-se por crises recorrentes de cefaleia de intensidade moderada ou severa, que pode ser acompanhada por sintomas sistémicos e neurológicos reversíveis, nomeadamente, fotofobia, fonofobia, alodinia, náuseas e vômitos.(4) Um aspeto especialmente relevante é o facto de algumas crises possuírem aura. Esta é definida como uma disfunção neurológica focal, transitória e progressiva que precede a cefaleia e que possui uma duração, em média, de 20 minutos.(5) A aura mais frequente é a visual mas outras também podem ocorrer como, por exemplo, a somatossensorial.(5) Quanto à frequência das crises, a enxaqueca é classificada como crónica quando existem cefaleias que ocorrem 15 ou mais dias por mês, em que pelo menos em 8 dias por mês tem as características de enxaqueca.(6) Face ao incumprimento deste critério é simplesmente denominada como episódica.(6)

A compreensão da anatomia, da fisiopatologia e da farmacologia das vias do sistema nervoso revela-se fulcral para o melhor controlo desta patologia.(1) Face aos grandes avanços nesta temática, estamos cada vez mais perto de compreender a fisiopatologia da enxaqueca.(7) Atualmente, é reconhecido que esta patologia possui uma componente genética que, para além de influenciar a sua sintomatologia, é determinante para o surgimento das suas comorbilidades.(8) Ainda, o reconhecimento pela maioria dos indivíduos de diversos fatores desencadeantes fornece pistas valiosas sobre a sua fisiopatologia. Apesar destes serem identificados em elevado número e o padrão das crises não ser facilmente explicado pela sua exposição, os indivíduos tendem a evitá-los ao máximo e, muitas das vezes, restringem demasiado as suas vidas. (9)

Relativamente ao panorama atual da terapêutica da enxaqueca, este não é de todo o desejado. O tratamento agudo revela-se difícil, visto que, apresenta altas percentagens de ineficácia e uma imprevisibilidade da resposta terapêutica.(10) No referente à

terapêutica profilática, esta também apresenta uma eficácia limitada que é acompanhada por diversos efeitos adversos e contraindicações.(11) Ainda, pela falta de conhecimento dos clínicos,(12) é estimado que apenas um pequeno número de indivíduos que beneficiariam de profilaxia a realmente recebem.(11) Apesar do exposto, recentemente, verificou-se o surgimento de novas terapêuticas que aparentam ser uma adição valiosa ao arsenal de terapêuticas já existentes.(11)

O objetivo do presente trabalho é elaborar uma revisão que vise fornecer uma abordagem clínica da enxaqueca que explore o seu diagnóstico, fisiopatologia, genética e as terapêuticas mais recentes.

## **2 Metodologia**

Para a concretização da presente revisão bibliográfica foram efetuadas pesquisas na base de dados “PubMed”, tendo sido usadas as seguintes palavras-chave: “Migraine and trigger factors”, “Migraine and genetics”, “Migraine and pathophysiology” e “Migraine and therapy”. A pesquisa bibliográfica decorreu entre os meses de janeiro e julho de 2021 e apenas foram considerados os artigos em inglês. Não foi considerado limite temporal. Os artigos foram selecionados pela relevância, descartando os de revistas com baixo número de citações ou sem revisão por pares.

## 3 A Enxaqueca

### 3.1 Aspetos epidemiológicos, comorbilidades e impactos sociais da enxaqueca

A enxaqueca é considerada a terceira patologia mais comum do mundo e possui uma prevalência total estimada de 14,7%.<sup>(2)</sup> Esta é mais comum nas mulheres, com uma prevalência global estimada em 18,9%, ao passo que, nos homens, é estimada em 9,8%.<sup>(13)</sup> Apesar de nem todos os indivíduos procurarem tratamento, a enxaqueca e as suas patologias relacionadas são a causa mais frequente de consulta em neurologia.<sup>(9)</sup>

O início da enxaqueca é variável, podendo ocorrer entre a infância e a terceira década de vida, e afeta mais precocemente os rapazes.<sup>(14)</sup> A sua prevalência aumenta com a idade, atingindo o pico entre os 30-39 anos verificando-se uma diminuição posteriormente.<sup>(15)</sup>

Apesar de as crises ocorrem mais frequentemente uma vez por mês, com ausência completa de sintomas entre crises,<sup>(6)</sup> cerca de 2,5% dos indivíduos ao ano desenvolve enxaqueca crónica. <sup>(17)</sup>

A longo prazo, o prognóstico da enxaqueca é variável entre indivíduos.<sup>(4)</sup> Assim, pode verificar-se uma remissão parcial ou completa, uma manutenção do padrão das crises ou até mesmo uma progressão para enxaqueca crónica.<sup>(4)</sup> Também, perante a presença de enxaqueca crónica não tratada, pode ocorrer a sua remissão para episódica.<sup>(4)</sup>

A enxaqueca sem aura é o tipo mais prevalente, afetando 70-80% dos indivíduos.<sup>(18)</sup> Por oposição, a enxaqueca com aura é menos comum e é responsável por 20-30% das crises.<sup>(18)</sup> Em algumas situações podem ocorrer crises de aura de enxaqueca sem cefaleia, contudo, estas são raras, ocorrendo em menos de 1% das crises.<sup>(18)</sup>

A enxaqueca, apesar de ser uma condição episódica, é uma causa considerável de incapacidade.<sup>(3)</sup> Dados do Global Burden of Disease Study 2019 <sup>(19)</sup> classificam-na como a segunda causa de incapacidade expressa como anos de vida perdidos por doença e/ou incapacidade (YLDs) e a primeira no caso de mulheres em idade reprodutiva (15-49 anos).<sup>(19)</sup> O impacto da enxaqueca não se verifica unicamente nas crises.<sup>(20)</sup> É reconhecido que os indivíduos que padecem desta patologia apresentam muitas vezes ansiedade de uma futura crise e, ainda, evitam diversas atividades com medo de a

desencadear.(20) Assim, esta patologia afeta amplamente todos os domínios da vida de um indivíduo, nomeadamente, a escola, o trabalho, a família e a sua vida social.(20)

Relativamente à enxaqueca episódica, os indivíduos com enxaqueca crónica possuem, tal como esperado, maior incapacidade, pior qualidade de vida, menor estatuto socioeconómico e maior prevalência de comorbilidades.(20)

Apesar desta patologia acarretar elevada incapacidade, é comumente desvalorizada na prática clínica.(20) A enxaqueca acarreta enormes custos, quer diretamente, nos serviços de saúde, quer indiretamente, na sociedade, por falta laboral e consequente diminuição de produtividade.(21) Na Europa, em 2011, foi estimado um custo de 111 biliões de euros por ano, correspondendo a cerca de 1222 euros por indivíduo com esta patologia.(21)

Em Portugal, um estudo realizado por Monteiro (22) mostrou uma prevalência de enxaqueca ao longo da vida de 20,9% (8,8% na forma pura e 12,1% associada a outras formas de cefaleias).(22) Um estudo recente, que se baseou em pacientes portugueses com enxaqueca grave, verificou que 50% dos indivíduos faltou em média 3,8 dias/mês ao trabalho devido à enxaqueca, 79% sentem-se extremamente limitados para cumprir as tarefas diárias durante uma crise e 40% sentem-se deprimidos devido à enxaqueca, o que demonstra o grande impacto que pode acompanhar esta patologia.(23)

A enxaqueca, especialmente com aura, associa-se a outras doenças, nomeadamente, neurológicas, como epilepsia,(8,24–26) acidentes vasculares cerebrais (AVC),(25–29) mitocondriais (24) e cardiovasculares, como a hipertensão arterial,(24,27) o prolapso da válvula mitral,(24) a síndrome de Raynaud (27) e o enfarte do miocárdio.(27–29) A relação entre a enxaqueca e o AVC isquémico é particularmente evidente em mulheres com idade inferior a 45 anos, fumadoras, medicadas com anticoncetivos orais e com o aumento de frequência de ataques.(27,28) A ansiedade, bem como, as perturbações afetivas e de personalidade estão também intimamente relacionadas com a enxaqueca e constituem um fator de risco para o desenvolvimento de enxaqueca crónica, alterando, assim, o prognóstico desta patologia.(24)

## **3.2 Manifestações Clínicas**

As crises de enxaqueca no adulto possuem, em média, uma duração de 4 a 72h, não sendo claro o mecanismo que leva à sua resolução.(5) Uma das características que as definem são a sua elevada variabilidade, quer interindividual, quer intraindividual.(30) Na maioria dos casos, a crise desenvolve-se lentamente ao longo do dia, contudo, esta pode-se desenvolver durante a noite e, inclusive, acordar o indivíduo.(30) Também, a sua frequência possui um elevado espectro, podendo-se verificar apenas um número limitado de crises durante toda a vida, e a sua sintomatologia pode-se apresentar como escassa ou como um amplo leque de manifestações.(30) As características das crises, ao longo da vida, sofrem diversas modificações, verificando-se, tendencialmente, um aumento da sua duração e uma diminuição dos sintomas associados.(5)

A crise de enxaqueca pode ser dividida em cinco fases: pródromos, aura, cefaleia, resolução e pós-dromos,(30) sendo que as suas relações não estão totalmente compreendidas.(5) Esta ordem académica na maioria dos casos não se confirma, dado que, algumas fases podem estar ausentes em alguns indivíduos ou crises,(30) e podem sobrepor-se.(31)

A grande diversidade de sintomas presentes nas várias fases da enxaqueca traduz a complexidade da sua fisiopatologia, assim como, o envolvimento de diferentes regiões do cérebro e das suas respetivas redes neuronais. (4)

### **3.2.1 Pródromos**

Os pródromos são sintomas vagos e mal definidos que precedem a aura ou a cefaleia numa crise de enxaqueca.(30) Estes ocorrem em cerca de 60% dos indivíduos e antecedem estas fases em horas ou dias.(5,30) Apesar destes sintomas serem variáveis entre indivíduos,(29) podem apresentar consistência num mesmo indivíduo (5,30,32) e, em alguns casos, prever o início da cefaleia. (32)

Estes sintomas podem incluir alterações de humor ou de comportamento como depressão,(30,32,33) ansiedade, (30) irritabilidade,(30–32) apatia, euforia, lentidão, excitação,(30) distúrbio de sono (29,32); sintomas sistémicos como fadiga,(5,30,32,33) mialgia(30), retenção de fluidos,(5,30) palidez (30,33); sintomas neurológicos como bocejo,(5,29–32) fotofobia,(29–33) fonofobia,(30,32,33) osmofobia,(32) tonturas,(30) visão enevoada,(30,33) dificuldade de concentração,(5,31–33) comprometimento de

memória (32); sintomas alimentares como fome, anorexia,(30) náuseas,(30,32,33) e apetência por determinados alimentos,(5,29,30,32,33); sede excessiva; polaquiúria (32) e rigidez cervical. (5,31–33)

### **3.2.2 Aura**

A aura é uma disfunção neurológica focal, transitória e progressiva que precede a cefaleia e que tem uma duração, em média, de 20 minutos.(5,30) Normalmente, não excede os 60 minutos, contudo, por vezes, esta pode ultrapassar este marco e durar até 4 horas sem efeitos adversos ou comorbilidades associadas.(34) Os indivíduos que possuem episódios de enxaqueca com aura podem, também, ter episódios sem aura e, em alguns casos, um tipo de aura pode seguir-se a outro num mesmo episódio.(30) Uma situação relativamente comum é o facto de os indivíduos com este tipo de enxaqueca apresentarem na adolescência, bem como, na segunda década de vida, crises com apenas aura.(28) A aura apenas está presente em cerca de 20% dos indivíduos, sendo que, a visual é a mais frequente, afetando mais de 80% desta população.(5) A somatosensorial, as perturbações da linguagem e da articulação verbal e, muito raramente, os sintomas motores (hemiparesia) também podem ocorrer.(5) Estes sintomas seguem, caracteristicamente, uma marcha anatómica que está de acordo com a sua representação cortical.(5)

Relativamente às auras visuais, o escotoma cintilante- uma banda ou um arco de visão ausente com uma moldura em ziguezague cintilante- é considerado o sinal produtivo mais distintivo da enxaqueca.(30) Adicionalmente, fotopsias- flashes, pontos, estrelas, pequenas manchas ou figuras geométricas simples a tremeluzir ou a brilhar- escotomas, essencialmente, em forma de ferradura (30) e alterações da perceção, como por exemplo, metamorfopsia, micropsia e macropsia, podem estar presentes.(4) Tipicamente, a aura visual tende a progredir do centro para a periferia do campo visual, ao passo que, a somatosensorial se caracteriza por parestesias distais com migração queiró-oral.(5,30) A aura somatosensorial é considerada o segundo tipo mais comum de aura e, habitualmente, ocorre em conjunto com a visual.(4) Tal como a visual, tem tendência a apresentar sintomas deficitários (dormência) após sintomas produtivos (parestesia).(5) Ocasionalmente, podem estar presentes sintomas que refletem uma disfunção a nível do tronco cerebral, detalhadamente, disartria, vertigem, diplopia e ataxia.(5) A presença de hemiplegia dura, habitualmente, mais tempo, podendo atingir as 72h,(8) e caracteriza a enxaqueca hemiplégica familiar ou esporádica.(6) Por fim, no referente às auras cognitivas, a afasia é considerada a mais comum.(5)

### **3.2.3 Cefaleia**

A fase álgica caracteriza-se pela presença de uma cefaleia, tipicamente, unilateral, intensa e pulsátil que, apesar de poder atingir todas as regiões do crânio, tem predileção pela região fronto-temporal.(30) A cefaleia tem uma duração de horas a dias, habitualmente, não ultrapassando as 24 horas,(30) e, frequentemente, envolve regiões extracranianas, nomeadamente, a região cervical posterior e do trapézio.(4) Apesar do exposto, em algumas situações, a cefaleia pode-se apresentar como bilateral, de intensidade ligeira, não pulsátil (30) e, perante uma crise unilateral, pode-se verificar uma alternância de lado.(30)

Habitualmente, esta é acompanhada por náuseas, vômitos,(30) dor ou pressão a nível dos seios perinasais, sintomas autonómicos cranianos (4) e por uma intolerância à atividade física e a estímulos sensoriais.(5,30) Adicionalmente, pode ocorrer alodinia,(5) comprometimento da concentração, memória e pensamento abstrato e alterações psicológicas, sendo que, estas podem ir de desde um estado depressivo à hostilidade.(30)

A cefaleia é aliviada pelo repouso e pelo sono,(30) o que leva o indivíduo a se isolar, deitar e evitar estímulos sensoriais,(5) refugiando-se, habitualmente, na escuridão do quarto.(30) Também, de forma a atenuar a cefaleia, o indivíduo recorre à aplicação de frio e compressão local o que não se verifica nas outras cefaleias primárias como, por exemplo, a cefaleia de tensão.(5)

### **3.2.4 Resolução**

A cefaleia resolve-se gradualmente ao longo de horas e, em diversas situações, apenas após um período de sono. Para além do sono, os vômitos espontâneos, assim como, os provocados, podem aliviar a dor em alguns indivíduos.(30)

### **3.2.5 Pós-dromos**

A fase pós-dromica refere-se ao período de tempo que separa a resolução da cefaleia e o retorno ao estado normal.(36) Esta fase é a menos estudada e, conseqüentemente, a menos conhecida, apesar de, cerca de 81% dos indivíduos identificar pelo menos um sintoma.(36) Variados sintomas, nomeadamente, neuropsiquiátricos, sensoriais e gastrointestinais podem ser identificados nesta fase e, muitas das vezes, são atribuídos

erroneamente à medicação usada para reverter a crise.(34) Os sintomas são idênticos aos verificados nos pródromos,(29) sendo que, os mais frequentemente identificados são o cansaço, a dificuldade de concentração e a rigidez cervical.(34,36) Um aspeto que merece especial atenção é o facto de, em algumas situações, verificar-se uma euforia e uma sensação de rejuvenescimento.(30)

### **3.3 Diagnóstico**

Um estudo realizado por Tepper et al (37) constatou que 94% das pessoas que procuravam os cuidados de saúde primários por queixas de cefaleia apresentavam enxaqueca (76%) ou enxaqueca provável (18%).(37)

O diagnóstico da enxaqueca é clínico e é realizado mediante os critérios definidos pela 3ª Edição da The International Classification of Headache Disorders (ICHD-3),(6) não existindo marcadores ou testes laboratoriais que confirmem o diagnóstico.(30) Na anamnese é fundamental avaliar as características da dor, a presença de sintomas acompanhantes, o perfil temporal, a frequência e horário habitual das crises, a história prévia, bem como, a história familiar e social, o impacto, a presença de fatores desencadeantes, de alívio e agravantes,(30) o uso de medicação e a presença de comorbilidades mais comumente associadas à enxaqueca.(29) Relativamente ao exame objetivo, é fundamental pesquisar sinais de doença sistémica e realizar o exame neurológico para averiguar a presença de sinais que possam traduzir uma causa secundária da cefaleia.(30)

Habitualmente, os exames complementares de diagnóstico são desnecessários e só devem ser requisitados perante suspeita de natureza secundária da cefaleia.(29,30) Assim, perante a primeira cefaleia significativa da vida, cefaleia diária persistente de aparecimento recente, cefaleia progressiva, cefaleia hemicrania não alternante, início após os 45 anos, a presença de queixas neurológicas, febre, emagrecimento, alteração do estado geral e dor que altera com a manobra de Valsalva, o doente deverá ser observado por um neurologista que poderá recorrer a exames de imagem, nomeadamente TC e ressonância magnética, ou de outro tipo.(29,30)

De acordo com a classificação ICHD-3,(6) podemos destacar dois tipos nucleares da enxaqueca: a enxaqueca sem aura e a enxaqueca com aura. A seguir apresento os critérios diagnósticos destes, segundo esta classificação (Tabela 1).

Tabela 1 Critérios diagnósticos de enxaqueca com ou sem aura. Adaptado de The International Classification of Headache Disorders (6)

<b>Enxaqueca sem aura</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>A. Pelos menos 5 crises preenchendo os critérios B-D;</li> <li>B. Ataques de cefaleia com duração de 4 a 72 horas (não tratada ou tratada sem sucesso);</li> <li>C. A cefaleia tem pelo menos duas das seguintes características:               <ul style="list-style-type: none"> <li>1. Localização unilateral;</li> <li>2. Qualidade pulsátil;</li> <li>3. Intensidade da dor moderada ou severa;</li> <li>4. Agravamento com atividade física rotineira ou evitamento desta (por exemplo, andar ou subir escadas);</li> </ul> </li> <li>D. Durante o período de cefaleia pelo menos uma das seguintes características:               <ul style="list-style-type: none"> <li>1. Náusea e/ou vômitos;</li> <li>2. Fotofobia e fonofobia.</li> </ul> </li> <li>E. Estas características não podem ser atribuídas a outra patologia.</li> </ul>
<b>Enxaqueca com aura</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>A. Pelo menos dois episódios preenchendo os critérios B e C;</li> <li>B. Um ou mais dos seguintes sintomas de aura, totalmente reversíveis:               <ul style="list-style-type: none"> <li>1. Visual;</li> <li>2. Sensitivo;</li> <li>3. Fala e/ou linguagem;</li> <li>4. Motor;</li> <li>5. Tronco cerebral;</li> <li>6. Retiniano.</li> </ul> </li> <li>C. Pelo menos três das seis características seguintes:               <ul style="list-style-type: none"> <li>1. Pelo menos um sintoma de aura que se alastra gradualmente em 5 ou mais minutos;</li> <li>2. Dois ou mais sintomas de aura ocorrem sucessivamente;</li> <li>3. Cada sintoma de aura dura 5 a 60 minutos;</li> <li>4. Pelo menos um sintoma de aura é unilateral;</li> <li>5. Pelo menos um sintoma de aura é positivo;</li> <li>6. A aura é acompanhada, ou seguida em 60 minutos, por uma cefaleia.</li> </ul> </li> <li>D. Estas características não podem ser atribuídas a outra patologia.</li> </ul>

A enxaqueca é considerada crónica quando a cefaleia ocorre 15 ou mais dias por mês, durante mais de 3 meses, em que pelo menos em 8 dias por mês tem as características de cefaleia de enxaqueca. (6)

Em alguns casos raros e altamente específicos o doente deverá ser encaminhado para um neurologista.(30) Exemplos destes são as crises com hemiplegia ou com aura do tronco cerebral e se existirem complicações de enxaqueca como, por exemplo, o status migranoso (30) definido como uma crise de enxaqueca com duração superior a 72h. (6)

Devido à sua elevada semelhança, pode ser difícil diferenciar a aura de enxaqueca com um ataque isquémico transitório.(4) Esta dificuldade é acrescida perante um idoso que possua diversos fatores de risco ou que tenha historial de crises de aura de enxaqueca sem cefaleia.(4) Existem alguns aspetos que permitem fazer esta diferenciação, nomeadamente, a natureza bilateral, a presença de fenómenos produtivos e não produtivos, a marcha anatómica e a recorrência que são indicativos de aura de enxaqueca.(4)

### **3.4 A Enxaqueca Crónica**

Como elucidado, a enxaqueca é considerada uma patologia cujos sintomas variam ao longo de um continuum desde enxaqueca episódica a enxaqueca crónica.(38) A enxaqueca crónica, relativamente à episódica, apesar de apresentar uma cefaleia menos severa e menos sintomas associados, é menos responsiva à terapêutica. Desta forma, aliada à sua elevada frequência, possui grande incapacidade.(38,39) A progressão para enxaqueca crónica é habitualmente gradual, contudo, esta pode ocorrer de uma forma abrupta.(38) Existem alguns fatores de risco que condicionam a sua progressão. Exemplos destes são o sexo feminino, obesidade, baixo estatuto socioeconómico, abuso medicamentoso, a presença de eventos stressantes e de comorbilidades psiquiátricas (ansiedade e depressão), assim como, o inadequado tratamento agudo e profilático.(39) É verificado que a presença de um número igual ou superior a 4 cefaleias por mês apresenta um aumento exponencial do risco de vir a desenvolver enxaqueca crónica.(38) A presença de alodinia cutânea, sinal de sensibilização central, aparenta ser um bom indicador da sua progressão.(38)

### **3.5 Fisiopatologia**

Durante a crise de enxaqueca, a ativação de diversas áreas cerebrais contribui para os diferentes aspetos da sua fisiopatologia, nomeadamente, o início da crise e a geração da dor e dos sintomas associados.(8)

No passado, a teoria mais aceite para explicar as manifestações da enxaqueca era a vascular, que pressupunha que a aura era o resultado da vasoconstrição cerebral, ao passo que, a cefaleia era o resultado da vasodilatação dos vasos cerebrais e

meníngeos.(40) Atualmente, esta teoria puramente vascular foi descredibilizada e admite-se que a fisiopatologia da enxaqueca engloba componentes neuronais e vasculares, com especial ênfase no sistema trigeminovascular.(7)

Os sintomas que ocorrem na fase premonitória indicam o envolvimento do hipotálamo, tronco cerebral, sistema límbico e certas áreas corticais.(41) Desta forma, sintomas como a fadiga, a dificuldade de concentração e as alterações de humor são mediadas por áreas corticais frontais e pelas suas conexões límbicas, enquanto, o bocejo, a sede e a polaquiúria são mediados pelo hipotálamo.(32) A elaboração de diversos estudos identificou o hipotálamo como um elemento-chave no desenvolvimento da crise de enxaqueca.(41) Esta importância é exemplificada pelo facto do neuropeptídeo Y e da dopamina, ambas secretadas pelo hipotálamo, mediarem sintomas premonitórios e, possivelmente, a nociceção trigeminal.(32) Outros neuropeptídeos secretados pelo hipotálamo como, por exemplo, a somatostatina e a colecistoquinina, são potencialmente relevantes na fisiopatologia da enxaqueca e são um possível alvo para o desenvolvimento de terapêuticas abortivas da crise.(32) Ainda, o facto de a enxaqueca poder ser desencadeada por alterações da homeostase, reforça a importância do hipotálamo no desenvolvimento da crise.(41) Assim, face à importância do hipotálamo na enxaqueca, foi postulado que este pode facilitar ou amplificar a transmissão da dor durante a crise e, para tal, surgiram duas hipóteses que tentam explicar o sua atuação.(41) A primeira pressupõe que os fatores desencadeantes, através do aumento do tónus parassimpático, ativam os nociceptores meníngeos.(41) A segunda pressupõe que o hipotálamo, bem como, as suas conexões, através de neuropeptídeos excitatórios e inibitórios, modulam os sinais nociceptivos do núcleo trigeminal caudal que se destinam às estruturas supratentoriais envolvidas no processamento da dor.(41) O melhor conhecimento dos mecanismos que desencadeiam a crise revela-se vantajoso, visto que, permite o desenvolvimento de terapêuticas abortivas da crise.(32)

A depressão cortical alastrante (DCA) é considerada a causa subjacente do desenvolvimento da aura.(41,42) Esta é definida como uma onda de despolarização lenta (2-6mm/min) nas células neuronais e gliais que é seguida por uma inibição da atividade cortical de até 30 minutos.(41) Este fenómeno tem um tropismo especial para o córtex occipital, propagando-se no sentido póstero-anterior,(5) e é acompanhada por uma onda de hiperemia que, posteriormente, é seguida por uma oligemia cortical prolongada.(41) Eventualmente, o fluxo sanguíneo é restaurado e apenas ocorre lesão neuronal em locais já predispostos a oligemia e a isquemia.(34) A DCA não é específica da enxaqueca com aura, podendo, também, ocorrer com lesões cerebrais traumáticas e após um acidente vascular cerebral.(34)

É pressuposto que a despolarização e repolarização repetitiva de neurónios hiperexcitáveis a nível do córtex desencadeie um aumento de potássio a nível extracelular e, conseqüentemente, o início da DCA.(41) A elevação dos níveis de potássio extracelular é acompanhada pela disrupção dos gradientes iónicos da membrana, verificando-se influxo de sódio e de cálcio e o efluxo de glutamato.(41) A propagação da DCA não é totalmente compreendida sendo proposto que esta pode ocorrer mediante o efluxo de potássio, bem como, de glutamato ou através de gap junctions entre células neuronais ou gliais.(41) Evidência proveniente de estudos animais identifica que a DCA possui o potencial de ativar os nociceptores trigeminais e, conseqüentemente, a cefaleia.(8,31,41,43) Contudo, de acordo com Suntherland et al,(8) é improvável que a DCA seja responsável pelo desencadeamento da crise completa.(8) Neste raciocínio, fatores como a disfunção hipotalâmica e a hiperexcitabilidade cortical podem ser também importantes para ativação trigeminovascular.(8) Um detalhe que merece particular atenção é o facto de existir a possibilidade de a DCA estar presente na enxaqueca sem aura (34) mas de uma forma subclínica.(5) Apesar de toda a sua complexidade, a aura é considerada benigna e não é esperado que ocorram lesões mesmo após vários anos de crises sucessivas.(31,34)

Atualmente, é reconhecido que a cefaleia é o resultado da ativação da via trigeminovascular que tem como função a transmissão da informação nociceptiva proveniente das meninges para áreas centrais do cérebro e, posteriormente, para o córtex.(41) Sobretudo mediante o ramo oftálmico do nervo trigêmeo, fibras nociceptivas provenientes do gânglio trigeminal inervam as meninges e as artérias cerebrais de maior diâmetro.(41) Estas fibras incluem fibras C não mielinizadas, que expressam o péptido relacionado com o gene da calcitonina (CGRP), e fibras A $\delta$ , que possuem recetores de CGRP (CLR/RAMP1- recetor semelhante ao recetor de calcitonina/ proteína modificadora da atividade do recetor 1).(7,34) Previamente ao Complexo Trigeminal Cervical (CTC), fibras aferentes provenientes destas regiões convergem com outras que inervam a pele adjacente, músculos pericraniais e paraespinhais, assim como, outros territórios inervados por C1-C2 (41) Esta convergência de fibras de diversas localizações explica a distribuição da dor referida, nomeadamente, a afeção da região periorbital, occipital e cervical.(41) Posteriormente, vias ascendentes provenientes do CTC dirigem-se a diversos núcleos do tronco cerebral, gânglios basais, tálamo e hipotálamo, que, seguidamente, projetam-se para diversas regiões corticais, nomeadamente, somatosensorial, motora, auditiva, visual, olfatória e insular, explicando, assim, a presença de sintomas que podem acompanhar a cefaleia como, por exemplo, a fotofobia e fonofobia.(41)

O início da dor ocorre quando neurónios nociceptivos que inervam a dura mater são estimulados e libertam neuropeptídeos vasoativos como o CGRP e o polipeptídeo hipofisário ativador de adenilato ciclase-38 (PACAP-38).(41) Estes neuropeptídeos libertados, por sua vez, ativam a via trigeminovascular periféricamente, mediante a estimulação dos recetores nociceptivos.(34,41) No presente, existe o consenso de que CGRP e PACAP-38 provocam o aumento de monofosfato cíclico de adenosina (cAMP) a nível intracelular.(42) De acordo com Haanes & Edvinsson,(7) este aumento provoca a abertura de canais de potássio e, por conseguinte, hiperpolarização e ativação dos canais ativados por hiperpolarização e modulados por nucleotídeos cíclicos (HCN) das fibras Aδ.(7) Por fim, a ativação destes canais aumenta a excitabilidade neuronal, desencadeando a cefaleia.(7) (Figura 1)

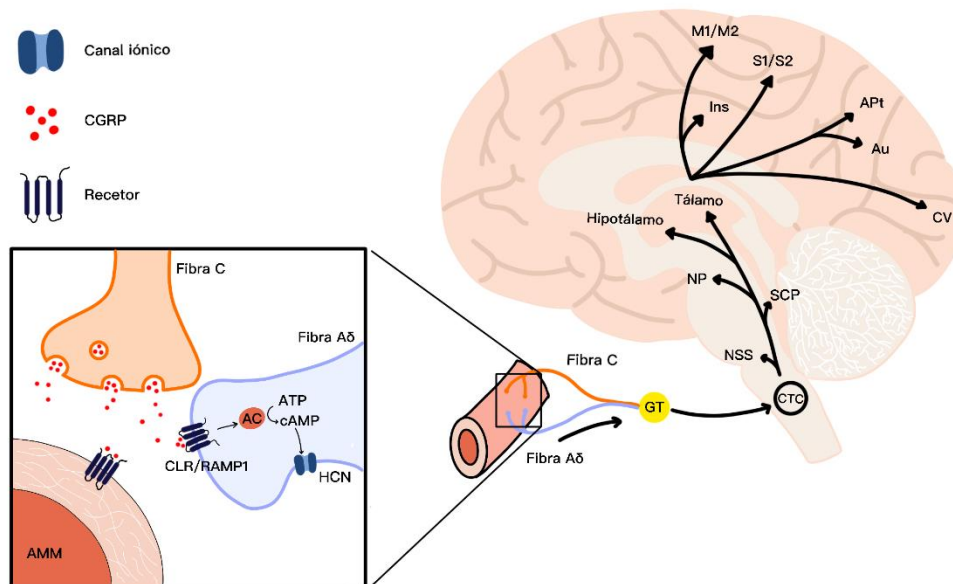


Figura 1 Esquematização do desencadeamento da dor através da via trigeminovascular. Adaptado de Dodick (39) e Haanes & Edvinsson (8). M1/M1= Córtex motor; S1/S2= Córtex somatossensorial; Au= Córtex auditivo; CV= Córtex Visual, Ins= Ínsula; APt= Área de associação do lobo parietal; NP= Núcleo parabraquial; SCP= Substância cinzenta periaquedutal; NSS= Núcleo salivatório superior; GT= Gânglio trigeminal; CTC= Complexo trigeminal cervical; AMM= Artéria meníngea média; AC= Adenilato Ciclase; ATP= Adenosina trifosfato; cAMP= Monofosfato cíclico de adenosina; CLR= Recetor semelhante ao recetor de calcitonina (calcitonin receptor-like receptor); RAMP1= Proteína modificadora da atividade do recetor 1 (receptor activity-modifying protein 1); HCN= Canais ativados por hiperpolarização e modulados por nucleotídeos cíclicos (hyperpolarization-activated cyclic nucleotide-gated channels); CGRP= Péptido relacionado com o gene da calcitonina.

O mecanismo que desencadeia a cefaleia não é totalmente compreendido, não sendo claro o papel da vasodilatação arterial, da desgranulação dos mastócitos e da extravasão do plasma.(41) De acordo com Edvinsson,(44) estes aspetos que caracterizam a inflamação neurogénica provavelmente não são os responsáveis pela cefaleia e, a estarem presentes, possuem um papel insignificante.(44)

Existem algumas hipóteses que implicam a DCA no surgimento da cefaleia. É possível que esta possa provocar a libertação de diversas moléculas como glutamato, ATP, iões de hidrogénio, CGRP e óxido nítrico que potencialmente ativam os recetores nociceptivos na meninge.(41) Ainda, para além de ativar os neurónios trigeminovasculares periféricos, é hipotetizado que possa ativar ou desinibir diretamente os centrais.(41) Contudo, pelo facto de a maioria das crises de enxaqueca não possuir aura e de esta poder ocorrer após o início da cefaleia, é possível que a aura seja apenas o resultado de um estado cerebral alterado que ocorre em indivíduos predispostos geneticamente e não ser responsável pela cefaleia.(41)

Com a ativação da via trigeminovascular ocorre sensibilização, quer a nível periférico, quer a nível central, o que significa que o limiar de resposta diminui e a sua magnitude aumenta.(41) No que se refere à sensibilização periférica, esta é responsável pelo desenvolvimento da cefaleia pulsátil que é agravada pela atividade física. Apesar de os seus mediadores inflamatórios estarem por esclarecer, o CGRP é um forte candidato.(41) No polo oposto, a sensibilização central, que é verificada a nível do CTC e do tálamo, é responsável pela alodinia e constitui um fator de risco para o desenvolvimento de enxaqueca crónica.(41) De facto, é pressuposto que a repetida ativação e sensibilização das vias trigeminovasculares, mediante processos inflamatórios,(44) potencialize o desenvolvimento de sensibilização central persistente e, conseqüentemente, a enxaqueca crónica.(38,39,41)

Relativamente à última fase da crise, pelo motivo de se identificar uma ativação cerebral semelhante à da fase inicial, admite-se que estas partilhem idênticas conexões cerebrais.(34) É postulado que nesta fase existe um envolvimento difuso cortical, bem como, subcortical, com especial destaque para o hipotálamo e lobos frontais.(36) Durante a crise, é pressuposto que a DCA e/ou a ativação de diversos núcleos do tronco cerebral desencadeiem uma diminuição difusa do fluxo sanguíneo e esta, por conseguinte, contribua para a sintomatologia apresentada.(34,36)

### 3.6 Genética

Atualmente, a enxaqueca é tida como uma patologia que tem uma componente genética que, para além de influenciar a sua sintomatologia, contribui para as suas comorbilidades.(8) Estima-se que o risco de desenvolver enxaqueca entre familiares de primeiro grau é cerca de 1,9 e 3,8 vezes superior ao da população geral, respetivamente para a enxaqueca sem aura e com aura.(5)

Apesar de estudos epidemiológicos evidenciarem maior contribuição genética na enxaqueca com aura,(25,26,28,45) a base genética desta é menos conhecida relativamente à enxaqueca sem aura.(45) Na enxaqueca com aura não só se identifica uma história familiar mais forte, como também, uma menor idade de início e um maior número de dias de medicação.(25,45)

Tendo em conta a diferença de conhecimento entre estes dois tipos de enxaqueca, postulou-se se a base genética destes seria ou não distinta.(45) De facto, ambos os tipos de enxaqueca são semelhantes geneticamente (25,45,46) o que se traduz pela possível presença de ambos os tipos num mesmo indivíduo ou na mesma família,(45) e a possível modificação destes ao longo da vida.(25,45) O menor conhecimento genético da enxaqueca com aura resulta do facto de poderem existir múltiplos alelos raros e de médio a alto risco que não são identificados nos estudos de associação do genoma completo (GWAS),(25,45) variantes genéticas no DNA mitocondrial e processos epigenéticos.(45)

A enxaqueca pode possuir uma base poligénica, sendo responsável pelas formas comuns de enxaqueca, e, raramente, monogénica.(8,45) No caso de poligénica, múltiplas variantes de DNA, com pequeno efeito, em conjunto com fatores ambientais, conferem o risco de desenvolvimento de enxaqueca, ao passo que, no caso de monogénica, uma única mutação de DNA é suficiente para a causar.(8,25,45)

A identificação dos genes envolvidos e consequente mecanismo molecular é fundamental, uma vez que, permite uma melhoria do tratamento e controlo da patologia.(8)

Até ao momento, foram identificadas cerca de 38 regiões genómicas/loci associadas à enxaqueca através de GWAS (46) e, na sua maioria, não se sabe quais os genes envolvidos.(8) Estes loci possuem funções neuronais,(8,45) vasculares (8,45,47) e de homeostase de iões, incluindo metálicos.(8,47) Além do exposto, genes envolvidos em vias relevantes da diferenciação de sexo, como por exemplo, genes dos recetores de

estrogénios (ESR1 e ESR2), podem também desempenhar um papel no seu surgimento.(48)

A epigenética, que consiste em modificações estruturais no DNA que influenciam a expressão do gene, pode desempenhar um papel fundamental no desenvolvimento de enxaqueca e, assim, pode constituir um alvo de novos mecanismos terapêuticos.(49) Além da epigenética, foi postulado que uma forma de herança ligada ao cromossoma X e que a transmissão mitocondrial podem ocorrer, justificando, assim, a diferença da sua prevalência em ambos os sexos.(49)

### **3.6.1 Enxaqueca monogénica**

A enxaqueca com base monogénica engloba a enxaqueca hemiplégica e patologias neurológicas e vasculares monogénicas que possuem no seu quadro clínico enxaqueca, entre as quais se destacam distúrbios de movimento paroxístico, alguns tipos de ataxias episódicas,(8) a Arteriopatia Cerebral Autossómica Dominante com Enfartes Subcorticais e Leucoencefalopatia (CADASIL),(8,27,28,45) a Vasculopatia Retinal com Leucodistrofia Cerebral (RVCL) (8,28,45) e doenças de pequenos vasos causadas por mutações no gene COL4A1.(8,28) Além das referidas, os indivíduos com Síndrome Familiar de Avanço das Fases de Sono (FASPS) muitas das vezes possuem enxaqueca concomitante, o que pressupõe o envolvimento de genes implicados na regulação do sono no desenvolvimento da mesma.(45)

#### **3.6.1.1 Enxaqueca Hemiplégica**

A enxaqueca hemiplégica é um subtipo raro de enxaqueca com aura, com uma prevalência europeia estimada em 0,01%, e pode apresentar uma forma familiar ou esporádica.(8) Neste subtipo de enxaqueca, a aura inclui fraqueza muscular, que afeta, geralmente, um lado do corpo, que pode ser acompanhada por distúrbios visuais, sensoriais e da fala.(8) Alguns indivíduos apresentam queixas neurológicas, nomeadamente, défice cognitivo, diminuição da consciência, convulsões e ataxia cerebelar.(45) Estes indivíduos podem ter episódios de enxaqueca com aura sem fraqueza muscular, bem como, episódios sem aura.(45) Normalmente, entre episódios, os indivíduos recuperam totalmente, contudo, em algumas situações, alguns sintomas podem persistir por semanas e pode-se desenvolver uma ataxia permanente. (8) Este

subtipo de enxaqueca tem a particularidade de poder ser fatal caso ocorra um ligeiro traumatismo cranioencefálico.(8)

A enxaqueca hemiplégica familiar (EHF) apresenta um padrão de herança autossômico dominante com uma penetrância entre 70 e 90%. Atualmente, foram identificados três tipos de enxaqueca hemiplégica familiar dependendo do gene afetado: CACNA1A (EHF tipo 1), ATP1A2 (EHF tipo 2), SCN1A (EHF tipo 3).(8,45) É de salientar que apenas uma pequena parte dos pacientes com EHF possui mutação num dos genes conhecidos.(48) Estes genes codificam transportadores iônicos (8,48) que estão envolvidos na regulação do glutamato (47) e a sua afetação resulta no comprometimento da transmissão sináptica e da excitabilidade cerebral, mediante o acúmulo de glutamato no meio extracelular.(47) Além de ser tóxico para os neurónios, este é capaz de desencadear DCA e, conseqüentemente, a aura.(47)

Estes tipos de EHF possuem uma grande variação de fenótipo e, conseqüentemente, são clinicamente indistinguíveis.(8) Mutações nestes três genes associam-se a um início precoce, a maior afetação familiar e a crises com fraqueza motora extensa, confusão, sintomatologia do tronco cerebral, edema cerebral e/ou são desencadeadas por trauma ligeiro.(25,45,50) A presença de deficiência intelectual, bem como, ataxia progressiva são exclusivos de mutação nestes três genes.(25,45,50)

Pode existir enxaqueca hemiplégica sem mutação nestes genes, contudo, ainda não está totalmente esclarecido quais os genes envolvidos.(45) Genes candidatos para tal são PRRT2, PNKD, SLC2A1, SLC1A3, SLC4A4 (8) e caracterizam-se por apresentar um fenótipo leve que é mais semelhante às formas de enxaqueca comuns.(25)

A enxaqueca hemiplégica esporádica (EHE) caracteriza-se pela ausência de história familiar e corresponde a cerca de metade dos casos de enxaqueca hemiplégica.(35) Esta pode ser o resultado de uma mutação de novo, de uma variante com menor penetrância, de mosaicismo do progenitor, bem como, de fenómenos epigenéticos.(8) A mutação pode ocorrer nos genes da EHF conhecidos, sendo que afeta mais comumente o gene ATP1A2. (8) Geralmente, os indivíduos que possuem EHE possuem um fenótipo mais ligeiro relativamente à EHF. (50)

Existe a possibilidade de a enxaqueca hemiplégica leve ser o resultado de uma interação poligénica com fatores ambientais, como se verifica nos subtipos comuns de enxaqueca.(8,25,50) De facto, um estudo realizado por Hiekkala et al (51) considerou

que a enxaqueca hemiplégica pode não ser uma patologia monogénica, mas sim, ser o resultado de um fenótipo extremo de enxaqueca com aura. (51)

### **3.6.2 Genética da enxaqueca e das suas comorbilidades**

A enxaqueca possui uma arquitetura genética comum a transtornos psiquiátricos como perturbação de hiperatividade e défice de atenção, síndrome de Tourette (8,25,52) e depressão;(8,25,52,53) a patologias neurológicas, como epilepsia (8,25,26,52,54) e patologias vasculares, como AVC (8,25,52) e doença arterial coronária,(8) o que se traduz pelo surgimento concomitante destas patologias. O entendimento desta base genética é deveras importante, uma vez que, permite melhorar o tratamento e o controlo destas situações clínicas.(8)

A conexão com a epilepsia é particularmente evidente no caso da EHF, verificando-se que mutações nos genes conhecidos podem originar enxaqueca, epilepsia ou ambas.(26,54) Esta relação é sobretudo identificada no caso da EHF do tipo 3.(48) A base genética comum explica o facto de diversas terapêuticas da epilepsia serem eficazes na enxaqueca.(26) Apesar de serem comórbidas, a maioria dos indivíduos com EHF não possui epilepsia, o que sugere a possibilidade de existirem fatores genéticos e/ou ambientais adicionais que influenciam o seu desenvolvimento.(54)

O acidente vascular cerebral e a enxaqueca surgem concomitantemente em diversas vasculopatias genéticas como é o caso da CADASIL.(27) Apesar de não ser o fenótipo mais presente nesta patologia, a enxaqueca sem aura é a que possui maior preponderância genética.(27) Além do exposto, estudos indicam que existe um aumento de vulnerabilidade isquémica do cérebro nos indivíduos que possuem EHF.(27)

No que se refere à depressão, esta surge intimamente relacionada com a enxaqueca, na medida que, o agravamento de uma delas se reflete no agravamento da outra.(53) Genes dos sistemas serotoninérgico, dopaminérgico e GABAérgico, bem como, variantes nos genes MTHFR e BDNF podem estar na base destas patologias. (53)

### 3.7 Fatores desencadeantes

Os fatores desencadeantes são definidos como eventos ou exposições que aumentam a probabilidade de ocorrer uma crise de enxaqueca num curto período de tempo.(55) Estes variam de importância entre indivíduos, são pouco previsíveis (9,56) e a sua combinação revela-se o fator preponderante para o desenvolvimento de uma crise.(9,55) Face ao exposto, é difícil identificar com precisão quais os desencadeantes que produzem invariavelmente uma crise, motivo pelo qual, os indivíduos identificam múltiplos desencadeantes.(9,55) O mesmo foi averiguado num estudo elaborado por Kelman (57) em que verificou que 76% dos indivíduos identificam fatores desencadeantes com uma média de 7 por indivíduo.(57) Apesar do elevado número de fatores identificados e o padrão das crises não ser facilmente explicado pela sua exposição, os indivíduos tendem a evitá-los ao máximo e, muitas vezes, restringem demasiado as suas vidas.(9)

A investigação da influência dos fatores desencadeantes na enxaqueca carece de muitas dificuldades metodológicas,(55) por exemplo, a maioria dos estudos são retrospectivos, com o conseqüente viés de memória e de falsa atribuição,(42) e os sintomas da fase premonitória podem se sobrepor com os fatores desencadeantes.(9,55)

Os fatores desencadeantes mais comuns são o stress, a menstruação, o jejum, as alterações ambientais, as alterações do sono, o álcool, os estímulos auditivos, olfativos e visuais, a fadiga e certos tipos de alimentos. (9,55)

Relativamente aos fatores alimentares, o jejum, a desidratação, os laticínios (principalmente o queijo e o iogurte),(9,55,58) as carnes processadas,(9,55,59) os frutos cítricos, o aspartame, o glutamato monossódico,(55,58,59) os alimentos gordurosos,(58,59) as nozes,(55,59) a cafeína, o álcool, principalmente o vinho tinto, e o chocolate (9,55,58,59) são os mais frequentemente implicados. A cafeína aparenta possuir um duplo papel, sendo que a sua ingestão, bem como, mais frequentemente, a sua abstinência podem desencadear uma crise.(55) Todavia, o aumento do apetite, típico da fase premonitória, pode ser responsável pela ingestão de chocolate e de outros tipos de alimentos, sendo estes incorretamente interpretados como fatores desencadeantes.(9,55) Também, a fadiga da fase premonitória pode ser responsável pela ingestão de cafeína levando os indivíduos a concluírem erradamente que esta desencadeou a crise.(55)

Nas mulheres a menstruação é um dos principais fatores desencadeantes da enxaqueca, sendo que, neste período, esta é mais severa, mais longa e possui pior resposta à

terapêutica aguda.(9,18) A enxaqueca menstrual possui uma prevalência de 4-8% na população feminina e, tipicamente, não possui aura.(18) Esta engloba 2 tipos de enxaqueca: enxaqueca menstrual pura, em que existem crises regulares exclusivamente entre os 2 dias antecedentes e os primeiros 3 dias da menstruação, e a enxaqueca relacionada com a menstruação, em que existem crises adicionais não menstruais.(6) A redução dos níveis de estrogénios,(9,18) bem como, a libertação de prostaglandinas endométricas são os fatores implicados no surgimento da crise.(18) Os estrogénios estão envolvidos na modulação da atividade de vários sistemas de neurotransmissores implicados na enxaqueca e a sua diminuição provoca uma redução da atividade serotoninérgica e do tónus opioide, aumentando, assim, a suscetibilidade para a crise.(18) Além do exposto, os estrogénios regulam a sensibilização dos neurónios trigeminais através da modulação de CGRP, promovendo o desenvolvimento de uma crise.(18) Na perimenopausa, a flutuação errática dos níveis de estrogénios provoca um aumento de frequência e de severidade das crises, especialmente, nas mulheres com enxaqueca menstrual.(18) Na pós-menopausa, a prevalência de enxaqueca sem aura diminui, ao passo que, a com aura não é afetada, e, com o aumento da idade, a cefaleia é cada vez menos uma característica das crises.(18)

O stress é talvez o fator desencadeante mais frequentemente autorreportado,(9,59) sendo identificado em cerca de 80% dos casos. (56) O papel do stress como desencadeante da crise pode verificar-se nos seguintes padrões: aumento de stress, stress constante e relaxamento após período de stress.(56,60) No estudo de Vives-Mestres et al (60) verificou-se uma variabilidade interindividual, bem como, intraindividual quanto ao padrão relacionado com a crise, sendo que a maioria dos episódios ocorreu perante stress constante.(60) O stress pode desencadear a crise mediante alterações comportamentais associadas (alteração do sono, dos hábitos alimentares, aumento da ingestão de cafeína e de álcool, menos exercício físico, menos relaxamento) ou através de alterações neurofisiológicas que ocorrem durante o stress.(60) Por exemplo, o fenómeno da crise de relaxamento após o período de stress pode estar relacionado com a diminuição do limiar para DCA.(60) Pelo contrário, também é possível que o stress não seja um fator desencadeante, mas sim, ser o resultado do aumento da reatividade ao stress da fase premonitória.(60) Além de ser um desencadeante da crise, o stress relaciona-se com o surgimento do distúrbio de enxaqueca em indivíduos predispostos geneticamente.(56) Não só o indivíduo com enxaqueca tem mais eventos stressores, como também os percecionam como mais stressantes e ameaçadores, resultado de mecanismos menos eficazes de coping.(56)

A má qualidade do sono é muitas vezes tida como desencadeante de crise e, em muitas situações, o sono ajuda a tratá-la.(9) Apesar de ser comumente referida como desencadeante, esta, por vezes, é tida como consequência da crise, estando associada à fase premonitória.(9,61) De acordo com a revisão bibliográfica de Vgontzas & Pavlović,(61) as enxaquecas associam-se a frequentes despertares noturnos e não à diminuição do tempo total de sono.(61)

Os indivíduos que possuem enxaquecas possuem limiares de desconforto a estímulos sensoriais inferiores à população geral, o que provavelmente se deve a uma diminuição de habituação e a alterações do processamento destes estímulos.(9,59) Estímulos visuais, auditivos, olfatórios, bem como outros, para além de exacerbar a enxaqueca, podem ser possíveis desencadeantes.(9) Tal como verificado com outros fatores desencadeantes reportados, pode ser difícil identificar se o estímulo é mesmo um desencadeante ou se é consequência do aumento de sensibilidade aos estímulos na fase premonitória. (9,59)

Relativamente às alterações ambientais, baixas temperaturas, elevada humidade relativa, bem como, baixas pressões atmosféricas associam-se ao surgimento de crises. (59)

A nível experimental, o recurso a substâncias exógenas como a nitroglicerina, o CGRP e o PACAP-38 revelam-se úteis, uma vez que, desencadeiam confiavelmente uma crise de enxaqueca. (32)

Por fim, o exercício físico, para além de poder prevenir as enxaquecas, pode funcionar como desencadeante, possivelmente, mediante a libertação aguda de neuropeptídeos, como o CGRP, ou por alteração do metabolismo de orexina ou de lactato. (62)

## 4 Tratamento da enxaqueca

### 4.1 Terapêutica Aguda

O tratamento agudo da enxaqueca está indicado a todos os indivíduos que padecem desta patologia e tem como objetivo permitir o alívio rápido e consistente da cefaleia, bem como, dos sintomas que a acompanham.(11) Este deve ser individualizado de acordo com as preferências do indivíduo, com as características da terapêutica, assim como, da própria enxaqueca.(63) Na medida que existem altas percentagens de ineficácia e uma imprevisibilidade da resposta individual à terapêutica, o tratamento agudo da enxaqueca revela-se difícil.(10) Também, a resolução completa da dor nem sempre é possível alcançar.(10) No sentido de averiguar a necessidade de ajustes terapêuticos, os indivíduos podem beneficiar do uso de um diário de cefaleias que contenha informação relativa ao tratamento e à sua resposta. (64)

Seguidamente, apresento as diretrizes da American Headache Society (AHS) para o tratamento agudo da enxaqueca na população adulta. (Tabela 2)

Tabela 2 Diretrizes da American Headache Society (AHS) para o tratamento agudo da enxaqueca na população adulta. Adaptado de Marmura et al (65)

Nível A	Nível B	Nível C	Nível U
<p><b>Analgésicos</b></p> <p>Paracetamol 1000 mg</p> <p><b>Ergóticos</b></p> <p>Di-hidroergotamina</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ 2 mg spray nasal</li> <li>○ 1 mg inalador</li> </ul> <p><b>AINEs</b></p> <p>Aspirina 500 mg Diclofenac 50, 100 mg Ibuprofeno 200, 400 mg Naproxeno 500, 550 mg</p> <p><b>Opioides</b></p> <p>Butorfanol 1 mg spray nasal</p>	<p><b>Antieméticos</b></p> <p>Clorpromazina 12.5 mg IV Droperidol 2.75 mg IV Metoclopramida 10mg IV Proclorperazina</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ 10 mg IV/IM</li> <li>○ 25 mg retal</li> </ul> <p><b>Ergots</b></p> <p>DHE 1 mg IV/IM/SC Ergotamina/caféina 1/100 mg</p> <p><b>AINEs</b></p> <p>Flurbiprofeno 100 mg Cetoprofeno 100 mg Cetorolac 30-60 mg IV/IM</p> <p><b>Outros</b></p> <p>Sulfato de Magnésio 1-2 mg IV (enxaqueca com aura)</p>	<p><b>Antiepiléticos</b></p> <p>Valproato 400-1000 mg IV</p> <p><b>Ergot</b></p> <p>Ergotamina 1-2 mg</p> <p><b>AINEs</b></p> <p>Fenazona 1000 mg</p> <p><b>Opioides</b></p> <p>Butorfanol 2 mg IM Codeína 30 mg Meperidina 75 mg IM Metadona 10 mg IM Tramadol 100 mg IV</p> <p><b>Corticoides</b></p> <p>Dexametasona 4-16 mg IV</p>	<p><b>AINEs</b></p> <p>Celecoxib 400 mg</p> <p><b>Outros</b></p> <p>Lidocaina IV Hidrocortisona 50 mg IV</p>

<p><b>Triptanos</b></p> <p>Almotriptano 12.5 mg  Eletriptano 20, 40, 80 mg  Frovatriptano 2.5 mg  Naratriptano 1, 2.5 mg  Rizatriptano 5, 10 mg  Sumatriptano</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 25, 50, 100 mg oral</li> <li>• 10, 20 mg spray nasal</li> <li>• 6,5 mg transdérmico</li> <li>• 4, 6 mg SC</li> </ul> <p>Zolmitriptano</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 2.5, 5 mg spray nasal</li> <li>• 2.5, 5 mg oral</li> </ul> <p><b>Combinações</b></p> <p>Paracetamol/aspirina/cafeína 500/500/130 mg  Sumatriptano/naproxeno 85/500 mg</p>	<p>Isometepteno 65 mg</p> <p><b>Combinações</b></p> <p>Codeína/paracetamol 25/400 mg  Tramadol/ paracetamol 75/650 mg</p>	<p><b>Outros</b></p> <p>Butalbital 50 mg  Lidocaína intranasal</p> <p><b>Combinações</b></p> <p>Butalbital/paracetamol/cafeína/codeína 50/325/40/30 mg  Butalbital/paracetamol/cafeína 50/325/40 mg</p>	
---	---	---	--

Todas as terapêuticas são administradas via oral exceto se indicado de outra forma. Nível A- Eficazes para o tratamento agudo de acordo com as evidências existentes; Nível B- Provavelmente eficazes para o tratamento agudo de acordo com as evidências existentes; Nível C- Possivelmente eficazes para o tratamento agudo de acordo com as evidências existentes; Nível U- A evidência existente é conflituaosa ou inadequada para apoiar ou refutar a sua eficácia no tratamento agudo da enxaqueca; IM= Intramuscular; IV=Intravenoso; SC=Subcutâneo.

De um modo geral, perante uma crise ligeira a moderada é recomendado o uso de anti-inflamatórios não esteroides (AINEs), incluindo aspirina, analgésicos não opioides, paracetamol e combinações de analgésicos com cafeína.(11) Perante uma crise moderada, severa ou de menor intensidade, mas que não responda à terapêutica, estão indicadas terapêuticas específicas da enxaqueca, detalhadamente, os triptanos e a dihidroergotamina (DHE).(10,11)

Os triptanos, agonistas altamente seletivos dos recetores 5-HT<sub>1B</sub> e 5-HT<sub>1D</sub>,(4) são preferíveis em relação à DHE, na medida que, são mais eficazes e possuem menos efeitos adversos.(33,63) Na escolha de um determinado triptano deve ser considerado a sua farmacocinética e a sua via de administração.(10) Os triptanos orais considerados mais eficazes são o rizatriprano 10mg, o eletriptano 80mg e o almotriptano 12,5 mg (10). Todavia, na prática clínica, a diferença individual revela-se mais significativa que a diferença de eficácia entre os diversos triptanos (63) e, portanto, perante uma fraca resposta a um determinado triptano poderá ser necessário alterar para um outro da mesma classe.(10,33,63) Além do exposto, perante uma resposta incompleta e

inconsistente, poderá ser útil adicionar um AINE ao respetivo triptano.(63,64) Esgotadas as opções referidas é recomendado alterar a classe da terapêutica de forma a tratar as respetivas crises.(63) Ocasionalmente, após a toma de um triptano ter reduzido substancialmente a enxaqueca, poderá ocorrer a recorrência da mesma.(33,63,64) A recorrência da enxaqueca é definida como o retorno de uma cefaleia mais severa em menos de 24h (33,63,64) e, nesta situação, está indicada a toma de uma segunda dose de triptano.(33,63,64) Também, face a esta situação, poderá ser vantajoso o uso de um fármaco com um diferente mecanismo de ação.(4) Esta classe de fármacos provoca uma redução do cAMP intracelular e, conseqüentemente, a diminuição da libertação de CGRP pelas fibras C.(7) Teoricamente, este efeito não se restringe apenas ao CGRP podendo englobar outros neuropeptídeos como, por exemplo, o PACAP-38.(7)

Os ergóticos, nomeadamente, a ergotamina e di-hidroergotamina, ao contrário dos triptanos, são agonistas não seletivos dos recetores 5-HT<sub>1B</sub> e 5-HT<sub>1D</sub> e, conseqüentemente, possuem equivalentes mecanismos de atuação.(1) Comparativamente aos triptanos, os ergóticos associam-se frequentemente a náuseas que podem mesmo intensificar a cefaleia, sendo, assim, fulcral o correto ajuste de dose. Apesar de sua menor preferência, esta classe pode ser bastante útil, na medida que, apresenta menor prevalência de recorrência de enxaqueca.(1)

Apesar dos opioides e dos barbitúricos poderem ser eficazes no tratamento agudo da enxaqueca, não são recomendados por rotina, devido à possível dependência e desenvolvimento de cefaleia por abuso medicamentoso.(10,63)

Perante uma crise com náuseas severas e vômitos, está indicado o uso de uma terapêutica alternativa à via oral (11,33,63) e o uso de antieméticos.(63,64) Também, face a uma dor moderada a severa que acorde o individuo ou que atinja um pico de intensidade rapidamente, o uso de uma via não oral como, por exemplo, spray nasal e injeção, pode ser vantajosa.(4)

A toma da medicação deverá ocorrer o mais cedo possível após o início da cefaleia.(11,63,64) É reconhecido que a toma durante a aura é segura, contudo, é possível que não seja tão eficaz.(63,64) A melhor estratégia de tratamento é definida como cuidado estratificado.(4,33,63) Este método consiste na escolha da terapêutica de acordo com a necessidade do doente (intensidade, sintomas acompanhantes e incapacidade da crise).(33,63) Assim, dependendo da crise, o doente poderá optar por uma terapêutica inespecífica, como o ibuprofeno, ou por uma específica, como os triptanos.(63) Se o

doente tomar um AINE e a dor piorar, este poderá recorrer aos triptanos ou DHE, na medida que, ambos possuem sinergia.(63)

Os doentes devem ser informados que não devem exceder a toma de medicação,(4,11,63) visto que, esta pode provocar uma cefaleia de abuso medicamentoso e a cronificação da enxaqueca.(63) Assim, os analgésicos simples não devem ser consumidos por mais de 15 dias por mês e os triptanos, ergots e combinações de analgésicos por mais de 10 dias por mês.(4)

#### **4.1.1 Populações especiais**

Existem algumas populações em que a terapêutica aguda tem de ser ajustada. Os triptanos e DHE estão contraindicados perante patologia coronária, patologia vascular periférica, hipertensão arterial não controlada,(11,33) fatores de risco vascular (11) e enxaqueca hemiplégica ou com aura do tronco cerebral.(63) Também, os AINEs estão contraindicados na presença de úlcera péptica ou história de hemorragia gastrointestinal (33,63) e devem ser usados com precaução em doentes com ou em risco de desenvolver patologias cardiovasculares.(33) A prescrição de triptanos também deverá ter em consideração o uso concomitante de outras medicações. Esta em conjunto com os inibidores seletivos de recaptção de serotonina (SSRIs) apresenta um risco acrescido de síndrome serotoninérgica, pelo que é necessário reduzir as suas doses e manter uma vigilância apertada.(10) Ainda, o rizatriptano, sumatriptano e zolmitriptano não podem ser administrados com inibidores da monoamino oxidase (MAO).(10,63)

Durante a gravidez não é recomendado o uso de triptanos e de ergotaminas e, em alternativa, antes do 3 trimestre, deverá ser usado paracetamol ou AINEs.(10) O uso de combinações com cafeína também deverá ser monitorizado, visto que, não é recomendado ultrapassar os 300mg durante a gravidez.(10)

De acordo com a American Headache Association (AHS) e American Academy of Neurology (ANN),(64) a terapêutica inicial nas crianças (idade inferior a 12 anos) e nos adolescentes (idade entre os 12 e 17 anos) deve ser o ibuprofeno oral (10mg/Kg).(64) Os triptanos, normalmente, não são prescritos às crianças.(64) Já nos adolescentes, caso o ibuprofeno seja ineficaz, poderá ser usado a combinação de sumatriptano e naproxeno oral (10/60, 30/180, 85/500 mg), zolmitriptano spray nasal (5mg), sumatriptano spray nasal (20mg), rizatriptano oral (5 ou 10mg) ou almotriptano oral (6,25 ou 12,5mg).(64)

## 4.2 Terapêutica Preventiva

Apesar da enxaqueca não possuir cura,(12) existe terapêutica preventiva que visa reduzir a sua frequência, severidade e duração,(4,11,33,66) melhorando, assim, a qualidade de vida dos indivíduos que padecem desta patologia. (11,66)

Visto que a terapêutica profilática possui apenas uma eficácia limitada, diversos efeitos adversos e contraindicações, o panorama atual deste tipo de medicação não é de todo o desejado.(11) Além do exposto, apesar de cerca de 40% dos indivíduos com enxaqueca episódica (11,66) e quase todos com enxaqueca crônica terem indicação para tal,(11) é estimado que apenas um pequeno número de indivíduos a recebem.(11,66) Esta circunstância é, em parte, justificada pela falta de conhecimento dos clínicos, pelo que a sua formação poderá ser vantajosa.(12)

De acordo com AHS,(11) o tratamento profilático deve ser considerado nas seguintes situações:(11)

- Crises que interferem significativamente na qualidade de vida apesar de um adequado tratamento agudo;
- Ataques frequentes, definidos como um número superior ou igual a 4 dias de cefaleia por mês;
- Presença de contraindicações, efeitos adversos, insucesso ou abuso de medicação aguda;
- Preferência do utente;
- Presença de subtipos específicos de enxaqueca, nomeadamente, enxaqueca hemiplégica, enxaqueca com aura do tronco cerebral, enxaqueca com aura prolongada ou antecedente de enfarte migranoso, independentemente da frequência de crises.

A seguir apresento as diretrizes para o tratamento profilático da enxaqueca episódica, bem como, para a prevenção a curto prazo da enxaqueca associada à menstruação na população adulta. (Tabela 3 e 4)

Tabela 3 Diretrizes da American Headache Society (AHS) e American Academy of Neurology (ANN) para o tratamento profilático da enxaqueca episódica na população adulta. Adaptado de Loder et al (12)

<b>Nível A- Eficazes para o tratamento profilático pelo que devem ser oferecidos ao indivíduos com indicação para terapêutica profilática</b>	
Valproato de sódio	400- 1000 mg qd
Metoprolol	47.5-200 mg qd
Butterbur (Petasites hybridus)*	50-75 mg bid
Propranolol	120-240 mg qd
Timolol	10-15 mg bid
Topiramato	25-200 mg qd
<b>Nível B- Provavelmente eficazes para o tratamento profilático pelo que devem ser considerados nos indivíduos com indicação para terapêutica profilática</b>	
Amitriptilina	25- 150 mg qd
Fenoprofeno	200-600 mg tid
Feverfew	50-300 mg bid; 2.08-18.75 mg tid para preparação MIG-99
Histamina	1-10 ng SC duas vezes por semana
Ibuprofeno	200 mg bid
Cetoprofeno	50 mg tid
Magnésio	600 mg de dicitrato de trimagnésio qd
Naproxeno/Naproxeno sódico	500-1100 mg qd para naproxeno; 550 mg bid para naproxeno sódico
Riboflavina	400 mg qd
Venlafaxina	150 mg de liberação prolongada qd
Atenolol	100 mg qd
<b>Nível C- Possivelmente eficazes para o tratamento profilático pelo que podem ser considerados nos indivíduos com indicação para terapêutica profilática</b>	
Candesartan	16 mg qd
Carbamazepina	600 mg qd
Clonidina	0.075-0.15 mg qd
Guanfacina	0.5-1 mg qd
Lisinopril	10-20 mg qd
Nebivolol	5 mg qd
Pindolol	10 mg qd
Flurbiprofeno	200 mg qd
Ácido mefenâmico	500 mg tid
Coenzima Q10	100 mg tid
Ciproheptadina	4 mg qd
<b>Nível U- A evidência existente é conflitosa ou inadequada para apoiar ou refutar o seu uso</b>	
Acenocumarol	Fluoxetina
Acetazolamida	Fluvoxamina
Aspirina	Gabapentina
Bisoprolol	Oxigênio hiperbárico
Varfarina	Indometacina
Ciclandelato	Nicardipina
Nifedina	Nimodipina
Picotamida	Ômega-3
Protriptilina	Varapamil
<b>Terapêutica estabelecida como possivelmente ou provavelmente ineficaz pelo que não deve ser oferecida nem considerada para profilaxia</b>	
Acebutolol	Montelucaste
Clomipramina	Nabumetona
Clonazepam	Oxcarbamazepina
Lamotrigina	Telmisartan

Todas as terapêuticas são administradas via oral exceto se indicado de outra forma. A dosagem é meramente indicativa das doses testadas, não sendo uma recomendação em si. qd= uma vez ao dia; bid= duas vezes ao dia; tid= três vezes ao dia; SC= Subcutâneo. \* Deixou de ser recomendado pela AHS/ANN devido ao potencial hepatotóxico.

Tabela 4 Diretrizes da American Headache Society (AHS) e American Academy of Neurology (AAN) para prevenção a curto prazo da enxaqueca associada à menstruação na população adulta. Adaptado de Loder et al (12)

<b>Nível A- Eficazes para o tratamento profilático pelo que devem ser oferecidos ao indivíduos que com indicação para terapêutica profilática</b>	
Frovatriptano	2.5 mg bid no período perimenstrual*
<b>Nível B- Provavelmente eficazes para o tratamento profilático pelo que devem ser considerados nos indivíduos com indicação para terapêutica profilática</b>	
Naratriptano	1 mg bid por 5 dias no período perimenstrual
Zolmitriptano	2.5 mg bid ou tid no período perimenstrual
<b>Nível C- Possivelmente eficazes para o tratamento profilático pelo que podem ser considerados nos indivíduos com indicação para terapêutica profilática</b>	
Estrogênio	1.5 mg estradiol (gel) qd durante 7 dias no período perimenstrual

A dosagem é meramente indicativa das doses testadas, não sendo uma recomendação em si. Todas as terapêuticas são administradas via oral, exceto se indicado de outra forma. qd= uma vez ao dia; bid= duas vezes ao dia; tid= três vezes ao dia; \* dose de carga foi efetuada.

Estas diretrizes consideram unicamente a eficácia e qualidade da evidência,(12) não estabelecendo preferência entre terapêuticas,(33) pelo que o julgamento clínico é essencial na sua escolha.(11)

Previamente aos novos avanços na terapêutica da enxaqueca, a toxina botulínica do tipo A e o topiramato eram as únicas opções terapêuticas profiláticas para a enxaqueca crônica.(38)

Perante um indivíduo com enxaqueca, é importante averiguar o historial de medicação, assim como, a sua resposta.(11) Este aspeto tem elevado interesse, na medida que, crises mal controladas são um fator de risco para o uso excessivo de medicação, como também, para o desenvolvimento de enxaqueca crônica e de cefaleia por abuso medicamentoso.(11) Além do exposto, o abuso medicamentoso pode diminuir a eficácia da terapêutica profilática.(11)

A escolha do fármaco deve ser baseada em vários aspetos, nomeadamente, a sua eficácia, a sua tolerabilidade, a experiência do médico, a preferência do doente, o subtipo de cefaleia, as medicações concomitantes, os fatores fisiológicos, o potencial de gravidez,(11) os efeitos adversos e comorbilidades coexistentes.(11,33) Caso se opte por um fármaco

que atue também nas suas comorbilidades, deve-se ter especial atenção para que nenhuma das patologias seja subtratada.(11)

A terapêutica oral deve ser iniciada com doses baixas e de seguida deve-se titular lentamente até que se obtenha resposta ótima, dose máxima ou até que surjam problemas de tolerabilidade.(11) Caso a resposta seja apenas parcial ou ocorram efeitos adversos limitadores, pode-se combinar fármacos de diferentes classes de forma a obter uma resposta ótima.(11)

Para o sucesso da terapêutica é fundamental estabelecer expectativas realistas quanto à resposta terapêutica, dado que, a maioria dos tratamentos possui um período de latência que, frequentemente, não é reconhecido pelos pacientes.(11) Apenas se não ocorrer resposta terapêutica passado 8 semanas é que se recomenda alterar a terapêutica.(11) Perante uma resposta parcial, os utentes devem ser informados que benefícios cumulativos são expectáveis entre 6 e 12 meses de uso contínuo, pelo que pode ser vantajoso continuar com a terapêutica.(11) O tratamento é considerado bem-sucedido se ocorrer uma redução para metade dos dias com cefaleia ou enxaqueca, se ocorrer uma diminuição significativa da duração e severidade da crise, se melhorar a resposta ao tratamento agudo, se diminuir a incapacidade associada a enxaqueca ou se aumentar a qualidade de vida.(11)

Uma vez que a enxaqueca pode melhorar ou até mesmo remitir com o tempo, é necessário realizar reavaliações periódicas e, se possível, diminuir ou descontinuar o tratamento.(11) A decisão relativa à manutenção terapêutica pode-se revelar árdua. Perante um indivíduo com enxaqueca crónica de longa duração ou historial de insucesso com outra terapêutica profilática, poderá ser necessário continuar com a terapêutica devido ao risco de exacerbação e posterior dificuldade de novo controlo.(11)

A longo prazo, a aderência ao tratamento preventivo oral é débil devido, principalmente, a uma eficácia subótima e baixa tolerabilidade,(11) o que se verifica mesmo na população com enxaqueca crónica.(4) Assim, torna-se elementar educar o paciente quanto às expectativas do tratamento e estabelecer uma decisão partilhada.(11)

#### **4.2.1 Populações especiais**

O uso de valproato e topiramato acarreta algumas particularidades pois não podem ser prescritos a grávidas e a mulheres que não usem métodos contraceptivos adequados, pelo risco de efeitos teratogênicos.(11) Além do exposto, também não podem ser opção durante a amamentação.(11) Nas grávidas deve-se inicialmente adotar medidas preventivas não farmacológicas e apenas se estas forem ineficazes é que está indicado o uso de farmacoterapia com menor risco e na menor dose eficaz.(66)

Habitualmente, as crianças apenas necessitam de terapêutica aguda em adição a alterações comportamentais e de estilo de vida.(67) Apenas se as crises ocorrerem com elevada frequência, se forem severas ou desencadearem grande incapacidade é que é necessário recorrer a terapêutica preventiva(67). Na adolescência, as cefaleias recorrentes associam-se frequentemente à obesidade, inatividade física, má rotina de sono, exposição ao tabaco e consumo de álcool e cafeína, pelo que a sua resolução é uma opção válida para o seu controlo.(67) A evidência relativa à terapêutica preventiva nas crianças e adolescentes é escassa.(67) A maioria dos estudos falha em demonstrar superioridade relativamente ao placebo, pelo que este poderá ser explorado na prática clínica.(67) Apesar de as informações relativas à duração da terapêutica serem limitadas, as que demonstram maior evidência são o propranolol, o topiramato e a amitriptilina em conjunto com terapia cognitiva comportamental.(67) Perante a escolha de topiramato, é necessário ter em conta os efeitos teratogênicos, a possível diminuição da eficácia dos contraceptivos orais combinados, especialmente com doses superiores a 200 mg/dia, e a suplementação de ácido fólico para as jovens em idade reprodutiva.(67) Os utentes devem ser monitorizados periodicamente para avaliar os efeitos terapêuticos, assim como, a presença de comorbilidades psiquiátricas.(67)

#### **4.3 Medicina complementar e integrativa**

Ainda que aproximadamente 85% dos clínicos possuam conhecimentos parcos relativamente à medicina complementar e integrativa, é estimado que até 50% dos indivíduos com enxaqueca recorra a este tipo de medicina.(68,69) Esta engloba o uso de suplementos e de intervenções comportamentais que podem ser usados isoladamente ou em conjunto com a terapêutica farmacológica para controlo da enxaqueca.(68) De acordo com a evidência clínica e científica, estas modalidades devem ser conjugadas com

a terapêutica farmacológica de forma a obter melhores resultados no controlo desta patologia.(70)

Nos últimos anos, o uso de suplementos tem seguido uma trajetória crescente independentemente da sua falta de regulamentação e desconhecimento quanto à sua eficácia e segurança.(68) O uso de magnésio oral, riboflavina (vitamina B2) e de coenzima Q10 constavam nas diretrizes da AAN/AHS para a prevenção da enxaqueca.(12,68) No polo oposto, o butterbur (*Petasites hybridus*) apesar de constar nas referidas diretrizes, deixou de estar recomendado devido ao seu potencial hepatotóxico, motivo pelo qual as diretrizes foram descontinuadas.(66,68) De acordo com o National Institutes of Health (NIH), apenas deve ser usado butterbur que não contenha alcalóides de pirrolizidina, sendo que este é o elemento hepatotóxico.(69) Atualmente, o uso de melatonina e de vitamina D revela-se promissor para a prevenção da enxaqueca, contudo, a sua evidência é ainda escassa para ser recomendada.(69)

Em 2000, a ANN contemplou as intervenções comportamentais como medidas eficazes para a prevenção da enxaqueca.(68) Ainda, estas associam-se a uma diminuição da intensidade das crises e a uma melhoria da qualidade de vida.(20) Estas intervenções abrangem o relaxamento, o biofeedback (térmico e eletromiográfico) e a terapia cognitiva comportamental e, para além de serem custo efetivas, podem ser usadas em combinação com terapêuticas farmacológicas,(20,56,68,71) possuindo um efeito sinérgico.(20) A prática regular destas intervenções é segura, aumenta a sua eficácia e auxilia o tratamento das comorbidades psiquiátricas. Estas são eficazes em todas as faixas etárias (20) e são sobretudo pertinentes nos indivíduos resistentes à terapêutica farmacológica, com contraindicações (por exemplo, grávidas), que possuem preferência por medidas não farmacológicas,(11,68) com historial de abuso medicamentoso, com stress significativo (11) ou elevado risco de apresentar efeitos adversos (por exemplo, crianças).(68) O estabelecimento de uma comunicação eficaz considerando os objetivos, valores, preocupações e preferências do utente é elementar para uma melhor aderência ao tratamento proposto e conseqüentemente melhor controlo da enxaqueca.(20)

A acupuntura é uma técnica muito segura que não só apresenta benefícios na enxaqueca como também, pode ser vantajosa no controlo das suas comorbilidades.(72) O uso de acupuntura na enxaqueca episódica revelou-se tão eficaz na prevenção das crises como a profilaxia medicamentosa, ao passo que, na enxaqueca crónica e no tratamento agudo, apesar de ainda limitada, existe alguma evidência que favorece o seu uso. Desta forma, de acordo com Natbony & Zhang,(72) a acupuntura pode ser recomendada habitualmente, todavia, os resultados podem ser variáveis.(72)

A educação relativa à enxaqueca revela-se fundamental para o seu controlo e para a melhoria da qualidade de vida. É recomendado minimizar a exposição aos fatores desencadeantes, todavia, segundo Marmura,(9) esta não deve ser excessiva, visto que, pode ser ineficaz e até mesmo prejudicial, aumentando a ansiedade e a incapacidade associada.(9) O uso de um diário de enxaqueca poderá ser útil na identificação de fatores desencadeantes como, por exemplo, a enxaqueca menstrual, e na consciencialização de que os fatores desencadeantes não são tão confiáveis como o esperado. É reconhecido que a exposição a fatores desencadeantes pode aumentar a sua tolerância e, assim, diminuir a prevalência das crises.(9) Desta forma, é recomendado que o foco seja a adoção de um estilo de vida saudável, pelo que o utente deverá manter um peso apropriado,(9) praticar regularmente exercício físico aeróbico,(62,68,70) ter uma higiene do sono adequada, com horas de acordar e deitar regulares, inclusive ao fim de semana,(68,73) gerir o stress,(56,73) manter uma vida social ativa (73) e hidratar-se adequadamente.(11,73) Ainda na gestão da enxaqueca é fundamental evitar a sua progressão para enxaqueca crónica. Deste modo, é de extrema importância controlar os fatores de risco para a sua progressão, nomeadamente, mediante o adequado tratamento da enxaqueca, assim como, das suas comorbilidades.(39)

Quanto ao consumo de bebidas cafeinadas, as pessoas que o pretendam manter deverão fazê-lo diariamente, inclusive ao fim de semana, e, se possível, a uma hora consistente, não excedendo 200mg/dia de cafeína.(55) Pelo contrário, as pessoas que pretendam diminuir o seu consumo, deverão reduzi-lo gradualmente.(55)

Também, a nível da dieta, existe uma procura de intervenções alimentares que modifiquem o curso desta patologia. Uma abordagem multimodal e individualizada que inclua intervenções dietéticas possivelmente permite melhorar a qualidade de vida destes indivíduos.(73) Apesar de não existir consenso, existem dietas promissoras, nomeadamente, a mediterrânica,(73) vegan,(74) cetogénica e de eliminação.(73,74) Ainda, uma dieta que module o microbiota intestinal, com recurso a probióticos, e o desenvolvimento de uma dieta epigenética, com potencial de interferir com o perfil epigenético, podem ser benéficas.(73) A dieta de eliminação baseia-se na premissa que a eliminação de fatores alimentares desencadeantes de enxaqueca permite prevenir as suas crises.(73) A adoção deste tipo de dieta é controversa devido ao risco inerente de malnutrição e de stress, pelo que, deve ser supervisionada pelo clínico e por um nutricionista.(73)



O uso dos anticorpos monoclonais é vantajoso, visto que, não necessita de titulação, apresenta resultados rápidos, possui escassos efeitos adversos, é eficaz em indivíduos cujo tratamento oral não foi bem-sucedido, (11) tem uma semivida elevada (4,75) e não causa vasoconstrição.(7) Ainda, mediante o julgamento clínico, estes podem ser adicionados a outros fármacos preventivos, dado que, não possuem metabolismo hepático ou renal.(11) De acordo com a AAN/AHS,(11) o recurso a este tipo de terapêutica só deve ocorrer após estarem cumpridos diversos requisitos (Tabela 5).(11)

Tabela 5 Critérios da American Headache Society (AHS) para a iniciação de terapêutica com anticorpos monoclonais. Adaptado de American Headache Society (11)

O seu uso é indicado se os requisitos A + B + um de C/D/E estiver presente
<p>A. Prescrição por um médico</p> <p>B. Paciente tem de possuir pelo menos 18 anos</p> <p>C. Diagnóstico de enxaqueca com aura ou sem aura de acordo com ICHD-3 (4-7 dias de cefaleia por mês) e ambos os critérios:</p> <p>a) Intolerabilidade ou resposta inadequada a um ensaio de 6 semanas de pelo menos 2 dos seguintes:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) Topiramato</li> <li>2) Valproato de sódio/divalproato de sódio</li> <li>3) Betabloqueadores: metoprolol, propranolol, timolol, atenolol, nadolol</li> <li>4) Antidepressivos Tricíclicos: amitriptilina, nortriptilina</li> <li>5) Inibidores de recaptção de serotonina e norepinefrina: venlafaxina, duloxetine</li> <li>6) Outros tratamentos de nível A ou B das guidelines de AAN-AHS</li> </ol> <p>b) Incapacidade pelo menos moderada (MIDAS&gt;11, HIT-6&gt; 50)</p> <p>D. Diagnóstico de enxaqueca com aura ou sem aura de acordo com ICHD-3 (8-14 dias de cefaleia por mês) e intolerabilidade ou resposta inadequada a um ensaio de 6 semanas de pelo menos 2 dos seguintes:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) Topiramato</li> <li>2) Valproato de sódio/divalproato de sódio</li> <li>3) Betabloqueadores: metoprolol, propranolol, timolol, atenolol, nadolol</li> <li>4) Antidepressivos Tricíclicos: amitriptilina, nortriptilina</li> <li>5) Inibidores de recaptção de serotonina e norepinefrina: venlafaxina, duloxetine</li> <li>6) Outros tratamentos de nível A ou B das guidelines de AAN-AHS</li> </ol> <p>E. Diagnóstico de enxaqueca crónica de acordo com ICHD-3 e <b>apenas um</b> dos seguintes:</p> <p>a) Intolerabilidade ou resposta inadequada a um ensaio de 6 semanas de pelo menos 2 dos seguintes:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) Topiramato</li> <li>2) Valproato de sódio/divalproato de sódio</li> <li>3) Betabloqueadores: metoprolol, propranolol, timolol, atenolol, nadolol</li> <li>4) Antidepressivos Tricíclicos: amitriptilina, nortriptilina</li> <li>5) Inibidores de recaptção de serotonina e norepinefrina: venlafaxina, duloxetine</li> <li>6) Outros tratamentos de nível A ou B das guidelines de AAN-AHS</li> </ol> <p>b) Intolerabilidade ou resposta inadequada a pelo menos 6 meses de toxina botulínica tipo A</p>

Seguidamente, sumário as novas terapêuticas farmacológicas disponíveis para o controlo da enxaqueca na população adulta (Tabela 6).

Tabela 6 Novas terapêuticas para a enxaqueca.(76–82)

Terapêutica	Via de Administração	Indicação	Posologia	Efeitos adversos mais comuns
Erenumab	SC	Prevenção	70 mg mensalmente (pode ser benéfico a posologia de 140 mg)	Reação no local da injeção e obstipação
Fremanezumab			225 mg mensalmente ou 625 mg trimestralmente	Reação no local da injeção
Galcanezumab			240 mg de dose de ataque, seguido por 120 mg mensalmente	
Eptinezumab	IV	Prevenção	100 mg trimestralmente (pode ser benéfico a posologia de 300 mg)	Rinofaringite e reação de hipersensibilidade
Lasmiditan	Oral	Aguda	50/100/200 mg	Tontura, fadiga, parestesia e sedação
Rimegepant		Aguda e Prevenção da Enxaqueca Episódica	75 mg diários como terapêutica aguda e profilática	Náusea e dispepsia
Ubrogepant		Aguda	50/100 mg	Náusea e sonolência

IM= Intramuscular; IV=Intravenoso; SC=Subcutâneo.

Adicionalmente, o desenvolvimento e uso de aparelhos de neuromodulação não invasiva, com um perfil de efeitos adversos favorável, é crescente.(71) Estes estão destinados quer para a enxaqueca episódica, quer crónica,(75) e tem como objetivo modular os mecanismos da dor através da estimulação do sistema nervoso central ou periférico com recurso a corrente elétrica ou campos magnéticos.(11,71) Esta opção de tratamento é válida para indivíduos que não pretendam farmacologia oral ou que possuem contraindicações, insucesso ou intolerabilidade a esta.(11) No polo oposto, os aparelhos invasivos que estimulam, por exemplo, o nervo occipital e o gânglio esfenopalatino, apenas devem ser considerados para os casos mais severos e com historial de insucesso de várias terapêuticas.(71)

De acordo com Digre,(75) está autorizado pela Food and Drug Administration (FDA) o uso de estimulação não invasiva do nervo vago (GammaCore) e de neuroestimulação

elétrica remota (Nerivio Migra), para o tratamento agudo, e a estimulação magnética transcraniana (SpringTMS) e supraorbital (Cefaly), para o tratamento agudo, bem como, para a sua prevenção.(75)

Segundo AHS,(11) o uso de rimegepant, ubrogepant, lasmiditan e de aparelhos de neuromodulação está indicado perante contraindicações que impossibilitem o uso de triptanos ou perante intolerância ou insucesso de pelo menos dois triptanos orais.(11) A continuação do seu uso apenas está indicada se forem cumpridos diversos requisitos (Tabela 7).

Tabela 7 Critérios da American Headache Society (AHS) para a continuação de terapêutica com anticorpos monoclonais ou com dispositivos de neuromodulação. Adaptado de American Headache Society (11)

A continuação do seu uso está indicada na presença de <b>apenas um</b> dos seguintes critérios:	
1.	Redução para menos de metade o número de cefaleias mensais relativamente aos valores antes do tratamento
2.	Melhoria clinicamente significativa traduzida nas seguintes escalas como:
a)	MIDAS
	i. Redução de $\geq 5$ pontos quando a pontuação de base é 11-20
	ii. Redução de $\geq 30\%$ quando a pontuação de base é $> 20$
b)	MPPFD
	i) Redução de $\geq 5$ pontos
c)	HIT-6
	i) Redução de $\geq 5$ pontos

Com o melhor conhecimento da fisiopatologia da enxaqueca surgiram novos alvos terapêuticos que procuram abortar a crise de enxaqueca.(7) Exemplos destes são o PACAP, o seu recetor e o cAMP.(7) No referente ao cAMP, o desenvolvimento de agonistas de recetores acoplados a proteína Gi, de inibidores diretos da adenilato ciclase e de estimuladores de fosfodiesterases que degradam cAMP são potencialmente relevantes para contrabalançar os seus efeitos.(7) Ainda, o desenvolvimento de antagonistas dos canais HCN e de potássio aparenta ser benéfico na prevenção da despolarização das fibras nervosas.(7)

## 5 Conclusão

A elaboração da presente dissertação teve como objetivo fornecer uma abordagem clínica da enxaqueca que explora diversos aspetos desta patologia, nomeadamente, o seu diagnóstico, fisiopatologia e terapêuticas disponíveis. De facto, face à grande incapacidade aliada à dificuldade de controlar esta patologia, pretendia elaborar uma revisão que permitia a melhor compreensão desta patologia e estabelecer indicações de como a tratar com sucesso, minimizado, assim, o impacto que esta acarreta na sociedade. Através da pesquisa efetuada, considero que este objetivo foi cumprido com sucesso, na medida que, consegui unificar diversa informação de extrema relevância permitindo auxiliar os clínicos na sua prática diária.

A enxaqueca revela-se uma patologia com um elevado impacto social e económico com consequências danosas não só para o individuo como para a sociedade. Os grandes avanços que se verificaram na sua fisiopatologia e genética revelam-se fulcrais para o desenvolvimento de novas terapêuticas que visam o seu controlo. Recentemente, a aprovação de novas terapêuticas como, por exemplo, os anticorpos monoclonais e diversos dispositivos de neuromodulação, contribuíram para revolucionar o panorama terapêutico marcado por elevadas taxas de ineficácia e de contraindicações.

Apesar de nos últimos anos ter-se verificado grandes avanços no conhecimento da enxaqueca, esta ainda se revela enigmática. O desenvolvimento de novas investigações que visam aprofundar o conhecimento existente da fisiopatologia e da genética revela-se fulcral, visto que, potencialmente permitirá desenvolver novas terapêuticas que permitam combater não só esta patologia como também as que frequentemente a acompanham. Ainda, a elaboração de estudos prospetivos sobre os fatores desencadeantes que considerem os problemas metodológicos dos estudos já existentes poderá ser vantajoso, dado que, poderão elucidar melhor o seu papel e fornecer pistas relevantes quanto à sua fisiopatologia. Recentemente, face à crescente noção do potencial impacto da medicina complementar e integrativa no controlo desta patologia, torna-se imprescindível a elaboração de novos estudos de investigação e de diretrizes que foquem esta temática. De facto, existe uma urgência para a melhor definição do seu papel no tratamento da enxaqueca, visto que, o seu uso apresenta uma trajetória galopante que, aliada à falta de regulamentação, poderá ser prejudicial. No que diz respeito às terapêuticas já aprovadas, revela-se pertinente o estudo referente ao alargamento da população alvo. Por exemplo, o uso de anticorpos apresenta-se restrito à população

adulta que apresentou sucessivos fracassos terapêuticos, podendo ser benéfico o seu uso noutras populações.

Em virtude do seu elevado impacto, uma melhor compreensão da enxaqueca e do seu controlo permite alcançar uma melhoria significativa da qualidade de vida e, para tal, os clínicos desempenham um papel fundamental.

## 6 Bibliografia

1. Jameson JL, Fauci A, Kasper D, Hauser S, Longo D, Loscalzo J. Harrison's Principles of Internal Medicine. 20th ed. Vol. 1. New York: McGraw-Hill ; 2018.
2. Steiner TJ, Stovner LJ, Birbeck GL. Migraine: the seventh disabler. *The Journal of Headache and Pain*. 2013 Jan;14(1).
3. Freeman EW, Sammel MD, Lin H, Gracia CR, Kapoor S. Symptoms in the menopausal transition: hormone and behavioral correlates. *Obstetrics and gynecology*. 2008 Jan;111(1):127–36.
4. Dodick DW. Migraine. *The Lancet*. 2018 Mar;391(10127):1315–30.
5. Martins IP. Enxaqueca: Da Clínica para a Etiopatogenia. *Acta Médica Portuguesa*. 2009 Mar;22:589–98.
6. Headache Classification Committee of the International Headache Society. The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalalgia*. 2018 Jan;38(1):1–34.
7. Haanes KA, Edvinsson L. Pathophysiological Mechanisms in Migraine and the Identification of New Therapeutic Targets. *CNS Drugs*. 2019 Jun;33(6):525–37.
8. Sutherland HG, Albury CL, Griffiths LR. Advances in genetics of migraine. *Journal of Headache and Pain*. 2019 Jun;20(1).
9. Marmura MJ. Triggers, Protectors, and Predictors in Episodic Migraine. *Current Pain and Headache Reports*. 2018 Oct;22(12).
10. Gilmore B, Michael Magdalena. Treatment of Acute Migraine Headache. *American Academy of Family Physicians*. 2011 Feb;83(3):271–80.
11. American Headache Society. The American Headache Society Position Statement On Integrating New Migraine Treatments Into Clinical Practice. *Headache*. 2019 Jan;59(1):1–18.
12. Loder E, Burch R, Rizzoli P. The 2012 AHS/AAN guidelines for prevention of episodic migraine: A summary and comparison with other recent clinical practice guidelines. *Headache*. 2012 Jun;52(6):930–45.
13. GBD 2016 Headache Collaborators. Global, regional, and national burden of migraine and tension-type headache, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *The Lancet Neurology*. 2018 Nov;17(11):954–76.
14. Stewart WF, Linet MS, Celentano DD, van Natta M, Ziegler D. Age- and Sex-specific incidence rates of migraine with and without visual aura. *American Journal of Epidemiology*. 1991 Nov;134(10):1111–20.

15. Vetvik KG, MacGregor EA. Sex differences in the epidemiology, clinical features, and pathophysiology of migraine. *The Lancet Neurology*. 2017 Jan;16(1):76–87.
16. Steiner T, Scher A, Stewart W, Kolodner K, Liberman J, Lipton R. The prevalence and disability burden of adult migraine in England and their relationships to age, gender and ethnicity. *Cephalalgia*. 2003 Sep;23(7):519–27.
17. Bigal ME, Serrano D, Buse D, Scher A, Stewart WF, Lipton RB. Acute migraine medications and evolution from episodic to chronic migraine: A longitudinal population-based study. *Headache*. 2008 Sep;48(8):1157–68.
18. MacGregor EA. Menstrual and perimenopausal migraine: A narrative review. *Maturitas*. 2020 Dec;142:24–30.
19. Steiner TJ, Stovner LJ, Jensen R, Uluduz D, Katsarava Z. Migraine remains second among the world’s causes of disability, and first among young women: findings from GBD2019. *Journal of Headache and Pain*. 2020 Dec;21(1).
20. Pérez-Muñoz A, Buse DC, Andrasik F. Behavioral Interventions for Migraine. *Neurologic Clinics*. 2019 Nov;37(4):789–813.
21. Linde M, Gustavsson A, Stovner LJ, Steiner TJ, Barré J, Katsarava Z, et al. The cost of headache disorders in Europe: The Eurolight project. *European Journal of Neurology*. 2012 May;19(5):703–11.
22. Monteiro JMP. Cefaleias: Estudo Epidemiológico e Clínico de uma População Urbana. [Porto]; 1995.
23. Novartis. Novartis [Internet]. Em Portugal, o problema maior da enxaqueca é o sub-tratamento. 2018 [cited 2021 Apr 23]. Available from: <https://www.novartis.pt/stories/descoberta/em-portugal-o-problema-maior-da-enxaqueca-e-o-sub-tratamento>
24. Antonaci F, Nappi G, Galli F, Manzoni GC, Calabresi P, Costa A. Migraine and psychiatric comorbidity: A review of clinical findings. *Journal of Headache and Pain*. 2011 Apr;12(2):115–25.
25. de Boer I, van den Maagdenberg AMJM, Terwindt GM. Advance in genetics of migraine. *Current Opinion in Neurology*. 2019 Jun;32(3):413–21.
26. Nye BL, Thadani VM. Migraine and epilepsy: Review of the literature. *Headache*. 2015 Mar;55(3):359–80.
27. Gryglas A, Smigiel R. Migraine and Stroke: What’s the Link? What to Do? *Current Neurology and Neuroscience Reports*. 2017 Mar;17(3).
28. Cutrer FM, Smith JH. Human studies in the pathophysiology of migraine: genetics and functional neuroimaging. *Headache*. 2013 Feb;53(2):401–12.
29. Eller M, Goadsby PJ. Migraine: a brain state amenable to therapy. *Medical Journal of Australia*. 2020 Jan;212(1):32–9.

30. Monteiro J, Agualusa L, Lopes J, Pato T, Serra S. Cefaleias. *Dor*. 2005;13(1):17–9.
31. Charles A. The pathophysiology of migraine: implications for clinical management. *The Lancet Neurology*. 2018 Feb;17(2):174–82.
32. Karsan N, Bose P, Goadsby PJ. The Migraine Premonitory Phase. *Continuum (Minneapolis, Minn)*. 2018 Aug;24(4):996–1008.
33. Golden LP. Migraine Overview and Summary of Current and Emerging Treatment Options. *The American Journal of Managed Care*. 2019 Jan;25(2):S23–4.
34. Qubty W, Patniyot I. Migraine Pathophysiology. *Pediatric Neurology*. 2020 Jun;107:1–6.
35. Headache Classification Committee of the International Headache Society. Sporadic hemiplegic migraine (SHM) [Internet]. 2018 [cited 2021 Jun 8]. Available from: <https://ichd-3.org/1-migraine/1-2-migraine-with-aura/1-2-3-hemiplegic-migraine/1-2-3-2-sporadic-hemiplegic-migraine/>
36. Bose P, Karsan N, Goadsby PJ. The Migraine Postdrome. *Current Opinion in Neurology*. 2018 Jun;29(3):299–301.
37. Tepper SJ, Dahlöf CGH, Newman L, Mansbach H, Jones M, Pham B, et al. Prevalence and diagnosis of migraine in patients consulting their physician with a complaint of headache: data from the Landmark Study. *Headache*. 2004 Oct;44(9):856–64.
38. Aurora SK, Brin MF. Chronic Migraine: An Update on Physiology, Imaging, and the Mechanism of Action of Two Available Pharmacologic Therapies. *Headache*. 2017 Jan;57(1):109–25.
39. Su M, Yu S. Chronic migraine: A process of dysmodulation and sensitization. *Molecular Pain*. 2018;14.
40. Stam AH, Haan J, van den Maagdenberg A, Ferrari MD, Terwindt GM. Migraine and genetic and acquired vasculopathies. *Cephalalgia*. 2009 Sep;29(9):1006–17.
41. Dodick DW. A Phase-by-Phase Review of Migraine Pathophysiology. *Headache*. 2018 May;58:4–16.
42. Ashina M. Migraine. Ropper AH, editor. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 2020 Nov;383(19):1866–76. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMra1915327>
43. Goadsby PJ, Holland PR. An Update: Pathophysiology of Migraine. *Neurologic Clinics*. 2019 Nov;37(4):651–71.
44. Edvinsson L, Haanes KA, Warfvinge K. Does inflammation have a role in migraine? *Nature Reviews Neurology*. 2019 Aug;15(8):483–90.

45. de Boer I, Terwindt GM, van den Maagdenberg AMJM. Genetics of migraine aura: An update. *Journal of Headache and Pain*. 2020 Jun;21(1).
46. Gormley P, Anttila V, Winsvold BS, Palta P, Esko T, Pers TH, et al. Meta-analysis of 375,000 individuals identifies 38 susceptibility loci for migraine. *Nature Genetics*. 2016 Aug;48(8):856–66.
47. Gasparini CF, Smith RA, Griffiths LR. Genetic insights into migraine and glutamate: A protagonist driving the headache. *Journal of the Neurological Sciences*. 2016 Aug;367:258–68.
48. Shyti R, de Vries B, van den Maagdenberg A. Migraine genes and the relation to gender. *Headache*. 2011 Jun;51(6):880–90.
49. Roos-Araujo D, Stuart S, Lea RA, Haupt LM, Griffiths LR. Epigenetics and migraine; complex mitochondrial interactions contributing to disease susceptibility. *Gene*. 2014 Jun;543(1):1–7.
50. Pelzer N, Haan J, Stam AH, Vijfhuizen LS, Koelewijn SC, Smagge A, et al. Clinical spectrum of hemiplegic migraine and chances of finding a pathogenic mutation. *Neurology*. 2018 Feb;90(7):e575–82.
51. Hiekkala ME, Vuola P, Artto V, Häppölä P, Häppölä E, Vepsäläinen S, et al. The contribution of CACNA1A, ATP1A2 and SCN1A mutations in hemiplegic migraine: A clinical and genetic study in Finnish migraine families. *Cephalalgia*. 2018 Oct;38(12):1849–63.
52. Anttila V, Bulik-Sullivan B, Finucane HK, Walters RK, Bras J, Duncan L, et al. Analysis of shared heritability in common disorders of the brain. *Science*. 2018 Jun;360(6395).
53. Yang Y, Ligthart L, Terwindt GM, Boomsma DI, Rodriguez-Acevedo AJ, Nyholt DR. Genetic epidemiology of migraine and depression. *Cephalalgia*. 2016 Jun;36(7):679–91.
54. Haan J, Terwindt GM, van den Maagdenberg AMJM, Stam AH, Ferrari MD. A review of the genetic relation between migraine and epilepsy. *Cephalalgia*. 2008 Feb;28(2):105–13.
55. Nowaczewska M, Wiciński M, Kaźmierczak W. The Ambiguous Role of Caffeine in Migraine Headache: From Trigger to Treatment. *Nutrients*. 2020 Jul;12(8):1–16.
56. Sauro KM, Becker WJ. The stress and migraine interaction. *Headache*. 2009 Oct;49(9):1378–86.
57. Kelman L. The triggers or precipitants of the acute migraine attack. *Cephalalgia*. 2007 May;27(5):394–402.

58. Rockett FC, de Oliveira VR, Castro K, Chaves MLF, Perla A da S, Perry IDS. Dietary aspects of migraine trigger factors. *Nutrition Reviews*. 2012 Jun;70(6):337–56.
59. Hoffmann J, Recober A. Migraine and triggers: Post hoc ergo propter hoc? *Current Pain and Headache Reports*. 2013 Oct;17(10).
60. Vives-Mestres M, Casanova A, Buse DC, Donoghue S, Houle TT, Lipton RB, et al. Patterns of Perceived Stress Throughout the Migraine Cycle: A Longitudinal Cohort Study Using Daily Prospective Diary Data. *Headache*. 2021 Jan;61(1):90–102.
61. Vgontzas A, Pavlović JM. Sleep Disorders and Migraine: Review of Literature and Potential Pathophysiology Mechanisms. *Headache*. 2018 Jul;58(7):1030–9.
62. Amin FM, Aristeidou S, Baraldi C, Czapinska-Ciepiela EK, Ariadni DD, di Lenola D, et al. The association between migraine and physical exercise. *The journal of headache and pain*. 2018 Sep;19(1):83.
63. Pringsheim T, Davenport WJ, Marmura MJ, Schwedt TJ, Silberstein S. How to Apply the AHS Evidence Assessment of the Acute Treatment of Migraine in Adults to your Patient with Migraine. *Headache*. 2016 Jul;56(7):1194–200.
64. Oskoui M, Pringsheim T, Holler-Managan Y, Potrebic S, Billingshurst L, Gloss D, et al. Practice guideline update summary: Acute treatment of migraine in children and adolescents: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Headache Society. *Neurology*. 2019 Sep;93(11):487–99.
65. Marmura MJ, Silberstein SD, Schwedt TJ. The acute treatment of migraine in adults: the american headache society evidence assessment of migraine pharmacotherapies. *Headache*. 2015 Jan;55(1):3–20.
66. Ha H, Gonzalez A. Migraine Headache Prophylaxis. *American Academy of Family Physicians*. 2019 Jan;99(1):17–24.
67. Oskoui M, Pringsheim T, Billingshurst L, Potrebic S, Gersz EM, Gloss D, et al. Practice guideline update summary: Pharmacologic treatment for pediatric migraine prevention: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Headache Society. *Neurology*. 2019 Sep;93(11):500–9.
68. Patel PS, Minen MT. Complementary and Integrative Health Treatments for Migraine. *Journal of neuro-ophthalmology* . 2019 Sep;39(3):360–9.
69. Wells RE, Beuthin J, Granetzke L. Complementary and Integrative Medicine for Episodic Migraine: an Update of Evidence from the Last 3 Years. *Current Pain and Headache Reports*. 2019 Feb;23(2).

70. Fernández-De-Las-Peñas C, Cuadrado ML. Physical therapy for headaches. *Cephalalgia*. 2016 Oct;36(12):1134–42.
71. Puledda F, Shields K. Non-pharmacological approaches for migraine. *Neurotherapeutics*. 2018 Apr;15(2):336–45.
72. Natbony LR, Zhang N. Acupuncture for Migraine: a Review of the Data and Clinical Insights. *Current Pain and Headache Reports*. 2020 Jul;24(7).
73. Gazerani P. Migraine and diet. *Nutrients*. 2020 Jun;12(6):1–11.
74. Coppola G, di Lorenzo C, Serrao M, Parisi V, Schoenen J, Pierelli F. Pathophysiological targets for non-pharmacological treatment of migraine. *Cephalalgia*. 2016 Oct;36(12):1103–11.
75. Digre KB. What's New in the Treatment of Migraine? *Journal of neuro-ophthalmology* . 2019 Sep;39(3):352–9.
76. Amgen. U.S. Food and Drug Administration [Internet]. Aimovig (Erenumab-aooe): Highlights of prescribing information. 2021 [cited 2021 Jun 27]. Available from:  
[https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2021/761077s011lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/761077s011lbl.pdf)
77. Teva Pharmaceuticals USA. U.S. Food and Drug Administration [Internet]. Ajovy (Fremanezumab-vfrm): Highlights of prescribing information. 2020 [cited 2021 Jun 27]. Available from:  
[https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2020/761089s002lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/761089s002lbl.pdf)
78. Eli Lilly and Company. U.S. Food and Drug Administration [Internet]. Emgality (Galcanezumab-gnlm): Highlights of prescribing information. 2019 [cited 2021 Jun 27]. Available from:  
[https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2019/761063s004lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/761063s004lbl.pdf)
79. Lundbeck Seattle BioPharmaceuticals. U.S. Food and Drug Administration [Internet]. Vyepi (eptinezumab-jjmr): Highlights of prescribing information. 2020 [cited 2021 Jun 27]. Available from:  
[https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2020/761119s000lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/761119s000lbl.pdf)
80. Eli Lilly and Company. U.S. Food and Drug Administration [Internet]. Reyvow (Lasmiditan): Highlights of prescribing information. 2021 [cited 2021 Jun 27]. Available from:  
[https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2021/211280s005lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/211280s005lbl.pdf)

81. Biohaven Pharmaceuticals. U.S. Food and Drug Administration [Internet]. Nurtec ODT (Rimegepant): Highlights of prescribing information. 2021 [cited 2021 Jun 27]. Available from:  
[https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2021/212728s006lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/212728s006lbl.pdf)
82. Allergan. U.S. Food and Drug Administration [Internet]. Ubrelvy (ubrogepant): Highlights of prescribing information. 2019 [cited 2021 Jun 27]. Available from:  
[https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2019/211765s000lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/211765s000lbl.pdf)