



*Universidade da Beira Interior*



Faculdade de Ciências da Saúde

# *Oscilações Hormonais*

*e*

# *Cefaleias na Mulher*



*Covilhã, Junho de 2008*

# *Oscilações Hormonais*

*e*

# *Cefaleias na Mulher*

Monografia submetida à Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade da Beira Interior  
para a obtenção do grau de Mestre em Medicina

Por **Marta Sofia Clara Sousa**

*Orientadora:*

**Dr.<sup>a</sup>. Maria Manuela Palmeira**

Todas as afirmações que constam no presente documento são da exclusiva responsabilidade da sua autora, não cabendo qualquer responsabilidade à Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade da Beira Interior pelos conteúdos nele apresentados.

Esta dissertação não foi aceite em nenhuma outra instituição para qualquer grau nem está a ser apresentada para obtenção de um outro grau para além daquele a que diz respeito.

A Candidata,

---

Covilhã, Junho de 2008

### **Agradecimentos**

Esta monografia foi possível devido à contribuição das entidades que facultaram os artigos em *full text* (Faculdade de Ciências da Saúde e Centro Hospitalar Cova da Beira) e à Dr.<sup>a</sup> Manuela Palmeira, Chefe de Serviço de Neurologia do Centro Hospitalar Cova da Beira, pela sua disponibilidade, orientação, preciosas sugestões e apoio na pesquisa e obtenção de bibliografia.

## Índice Geral

	<i>Página</i>
Declaração	ii
Agradecimentos	iii
Índice Geral	iv
Índice de figuras	v
Índice de tabelas	vi
Sumário	1
Introdução	2
Metodologia	5
Classificação e Critérios de Diagnóstico	5
Fisiopatologia	10
Tratamento	16
Tratamento Sintomático	16
Tratamento Profilático	23
Estratégias Não Farmacológicas	30
Contraceptivos Orais	31
Gestação e Puerpério	33
Menopausa e Terapêutica de Substituição Hormonal	37
Cefaleia Tipo Tensão	40
Cefaleia em Salvas	42

Conclusões e Perspectivas Futuras	44
Referências	46
Bibliografia	56
Apêndice	59
Fisiologia do Ciclo Menstrual	60
Lista de Abreviaturas	63

## Índice de Figuras

<i>Figura</i>	<i>Página</i>
1 - Hormonas sexuais femininas durante as diferentes fases do ciclo menstrual	12
2 - Representação gráfica da incidência de enxaqueca <i>versus</i> concentrações plasmáticas de estrogénio e progesterona	13
3 - Incidência de enxaqueca, concentrações urinárias de estrogénio (estrone-3-glucoronídeo) e progesterona (pregnandiol-3-glucoronídeo)	13
4 - Resposta às quatro horas após tratamento com sumatriptano	20
5 - Percentagem de pacientes com Enxaqueca Relacionada com a Menstruação com alívio das queixas álgicas após tratamento	22
6 - Árvore de Decisão no tratamento da enxaqueca menstrual	24
7 - Possíveis locais de inserção - bilateralmente - das agulhas de acupunctura	31
8 - Menopausa fisiológica e Cefaleias	38
9 - Diferentes esquemas de administração por via oral de Terapêutica de Substituição Hormonal	40

10 - Sugestão de algoritmo contendo características e estratégias de tratamento	45
11 - Ciclo Menstrual	62

## Índice de Tabelas

<i>Tabela</i>	<i>Página</i>
I - Códigos da Classificação Internacional de Cefaleias - II (CIC- II) e da Classificação Internacional de Doenças (CID - 10NA)	7
II - Critérios de diagnóstico de Enxaqueca sem Aura	7
III- Critérios de diagnóstico de Enxaqueca sem Aura Puramente Menstrual	8
IV - Critérios de diagnóstico de Enxaqueca sem Aura Relacionada com a Menstruação	9
V - Critérios de diagnóstico de Cefaleia induzida por hormona exógena	9
VI - Critérios de diagnóstico de Cefaleia por privação de estrogénios	9
VII - Prevalência da Enxaqueca Puramente Menstrual e da Enxaqueca Relacionada com a Menstruação	11
VIII - Recomendações da Sociedade Internacional de Cefaleia para o uso de COC em Mulheres com Enxaqueca	32
IX - Critérios de Diagnóstico para Cefaleia Tipo Tensão da Classificação Internacional de Cefaleias - II	42
X - Critérios de Diagnóstico para Cefaleia em Salvas da Classificação Internacional de Cefaleias - II	43

## Sumário

As cefaleias são mais comuns no sexo feminino do que no masculino, facto que pode indicar que mecanismos endócrinos desempenhem um papel na sua fisiopatologia.

As alterações hormonais associadas à menarca, ao uso de contraceptivos hormonais e/ou terapêutica de substituição hormonal, à gravidez e à menopausa são frequentemente acompanhadas de mudança no padrão e na frequência de enxaquecas. Data de 1972 um estudo conduzido por Somerville, que relacionou o aparecimento das crises menstruais com a privação abrupta do estrogénio plasmático na fase luteínica. A enxaqueca menstrual, no entanto, não é formalmente reconhecida pela CIC-II como entidade separada, mas a versão revisada de 2004 inclui-a no Apêndice como uma situação que ainda necessita de validação científica.

No tratamento da enxaqueca menstrual as orientações iniciais devem compreender modificações de estilos de vida. A terapia farmacológica pode requerer abordagens profilácticas cíclicas específicas, mas deve ser empreendida uma primeira abordagem com drogas sintomáticas inespecíficas. As estratégias não farmacológicas consistem na utilização de técnicas específicas de relaxamento, retrocontrolo biológico (*biofeedback*), psicoterapia, acupunctura e técnicas cognitivo-comportamentais.

Entre as cefaleias primárias, a influência hormonal permanece mais bem determinada e estabelecida para a enxaqueca, mas também parece ser exercida sobre as cefaleias em salvas e tipo tensão.

Neste estudo, descrevem-se os progressos na compreensão das cefaleias e enfatiza-se a necessidade de elaborar algoritmos de tratamento baseados na evidência para auxiliar neurologistas, ginecologistas e médicos de família no tratamento desta condição comum.

## Introdução

A cefaleia é uma entidade clínica com características bem definidas, mas que também apresenta alguma variabilidade. Uma definição datada de 1962 pelo *National Institute of Neurological Disorders and Stroke* descreve-a como uma sensação de desconforto, doloroso ou não, de toda a cabeça.

Constitui-se como um dos sintomas mais comuns que afecta o ser humano sendo, entre outros, por esse motivo que existe uma série de pesquisas sobre o tema.

As crises podem interferir com as actividades pessoais e profissionais dos indivíduos atingidos, determinando custos significativos para a sociedade devido aos gastos em saúde, aos dias de trabalho perdidos e à redução da produtividade.

A prevalência da cefaleia é mais alta na mulher do que no homem devido, em parte, à alta frequência da enxaqueca neste género, apesar da cefaleia tipo tensão também dar o seu contributo. Se até à puberdade a frequência é a mesma nos rapazes e raparigas, sendo segundo algumas estatísticas até maior naqueles (Bille, 1962 *in* MacGregor, 1990), após esta torna-se 2 a 3 vezes mais frequente no sexo feminino. De facto, a enxaqueca figura na classificação das patologias mais frequentes da OMS (Organização Mundial de Saúde) na 12ª posição mundial entre todas as doenças causadoras de incapacidade nas mulheres enquanto no sexo masculino se situa na 19ª posição.

Gostaríamos de poder contribuir para esclarecer o motivo desta predominância da enxaqueca.

Evidências clínicas demonstram que cerca de 60% das mulheres que sofrem de enxaqueca relacionam a periodicidade das suas crises com o ciclo menstrual. (Allais, 2004)

Dowson (2005) salienta o facto de algumas mulheres defenderem que a sua função se reduz a menos de 50% da produtividade normal por períodos significativamente mais longos quando os episódios de enxaqueca ocorrem durante a menstruação, comparativamente a outros períodos do ciclo menstrual. O termo “enxaqueca menstrual” (EM) é, no entanto, há muito incorrectamente utilizado por pacientes e médicos. É conhecido desde o tempo de Hipócrates e foi referido por Fordyce em 1758 (MacGregor, 1990), mas apesar do uso frequente, tardou a surgir uma uniformidade de conceitos em relação à sua definição. Explica-se, desta forma, a enorme discrepância nos dados de prevalência da enxaqueca menstrual que oscilam entre 4% para Schoenen no ano de 1985 e 73% para Solbach em 1984 (Silva, 2003).

Revendo a maioria dos estudos publicados, constata-se que a janela de EM é definida de forma inconsistente. Foram variadas as datas utilizadas, durante as quais se as crises ocorriam, eram definidas como EM. Podiam abranger um intervalo de apenas 3 dias, até aos autores que consideravam ainda as que ocorriam até 15 dias antes ou depois da menstruação! Em alguns casos as definições eram vincadamente pouco restritivas: “as crises que ocorrem exclusivamente antes, durante ou no fim da menstruação e também na altura da ovulação” (Nattero, 1991); “o ataque de enxaqueca exclusivamente associado com o ciclo menstrual” (Gallagher, 1989); “uma forma de cefaleia periódica que muitas vezes não responde à terapêutica profiláctica habitual” (Sances, 1991).

Evidencia-se, assim, a necessidade de um registo diário para que as pessoas com enxaqueca construam calendários de crises (em papel ou versão electrónica) que permitam identificar factores precipitantes e valorizar o impacto na sua qualidade de vida. Para confirmar o diagnóstico, é necessária a evidência fornecida por registos prospectivos,

obtidos durante um período mínimo de três meses (ver *Classificação e Critérios de Diagnóstico*), uma vez que muitas mulheres hiper valorizam a associação entre as crises e a menstruação.

Uma associação entre flutuações hormonais e a ocorrência de enxaqueca já foi identificada. As evidências sugerem que é predominantemente a alteração dos níveis da hormona sexual feminina, estrogénio, durante o ciclo menstrual que precipita a crise (MacGregor 1990; MacGregor 2004; Somerville, 1972).

De acordo com MacGregor (1996), o termo ‘enxaqueca menstrual’ deve ser apenas utilizado para as crises que começam no primeiro dia da menstruação, nos dois dias seguintes ou dois dias antes (+ 3 ou – 2). Esta definição, está relacionada com um mecanismo específico da descida dos estrogénios, pelo que o mesmo autor propõe o uso do termo enxaqueca por privação de estrogénios.

As alterações no padrão da cefaleia durante o uso de contraceptivos orais, a gravidez, a menopausa e a terapêutica de substituição hormonal, encontram-se também possivelmente relacionadas com variações nos níveis desta hormona sexual.

Após um período de reflexão, concluí que seria interessante e bastante pertinente elaborar uma monografia que focasse os aspectos relativos à influência hormonal sobre as cefaleias na mulher, nomeadamente pela elevada prevalência e o grande impacto familiar, social, económico que acarreta. Além disso, são várias as possibilidades terapêuticas existentes e o facto de algumas das ‘causas’ serem reversíveis torna fundamental estabelecer um correcto diagnóstico diferencial, enfatizando a importância e proficuidade do reconhecimento e orientação atempadas.

## **Metodologia**

A metodologia consistiu, basicamente, na procura de evidência científica alusiva à influência das oscilações hormonais nas cefaleias que afectam mulheres, durante o período compreendido entre 8 de Janeiro e 2 de Maio de 2008. Para tal, efectuou-se uma pesquisa em bases de dados electrónicas, nomeadamente, MEDLINE (PubMed), Guidelines Finder e B-on (Biblioteca do Conhecimento online), constituindo-se este último como um portal de acesso às principais revistas científicas nacionais e internacionais.

Utilizou-se como palavras-chave, *menstrual, headache, treatment, pregnancy, menopause, hormonal, migraine, cluster* e *tension-type* (termos MeSH), associados ou não, e por vezes complementados por termos específicos (*AND* ou *OR*). Atendendo à finalidade de revisão da literatura científica existente, não se delimitou qualquer período para a publicação de artigos, mas excluíram-se os que não se apresentavam nas línguas inglesa, espanhola ou portuguesa. Para cada citação relevante, a bibliografia foi revista a fim de identificar fontes adicionais de dados pertinentes. Como forma de complementar a informação obtida, procedeu-se ainda à pesquisa no Google<sup>TM</sup> de informação acerca do “ciclo menstrual” e “terapêutica de substituição hormonal”.

Adicionalmente, foram consultados alguns livros que se encontram disponíveis na biblioteca da Faculdade de Ciências da Saúde - UBI.

## **Classificação e Critérios de Diagnóstico**

Para qualquer campo da medicina é imprescindível dispor de uma classificação amplamente aceite e usada em todo o mundo. Isso é particularmente evidente no estudo das

cefaleias, um campo já tão vasto e, actualmente, em verdadeiro desenvolvimento. A classificação, a definição e os critérios de diagnóstico são instrumentos fundamentais na investigação clínica e epidemiológica. No entanto, perante um doente concreto, é necessário que o clínico apresente alguma flexibilidade na sua interpretação e aplicação.

O primeiro critério sistemático para classificar as cefaleias foi criado em 1962 pelo *Ad Hoc Committee*, do *National Institute of Mental Health* dos EUA. Em 1988, a *International Headache Society* (IHS), de forma a uniformizar a nomenclatura utilizada, publicou uma nova classificação (*Classificação Internacional de Cefaleias* CIC-I), que foi alvo de revisão em 2004 (CIC-II).

A classificação e os critérios de diagnóstico podem ser etiológicos ou descritivos. Ambas as edições da CIC são etiológicas para as cefaleias secundárias e baseadas em sintomas para cefaleias primárias. Se se atendesse ao curso ou à evolução das cefaleias, haveria tanta informação disponível que o diagnóstico de enxaqueca, por exemplo, possibilitaria traçar um prognóstico individualizado para cada doente.

Com uma importante modificação no código numérico, a CIC-II, apresenta entre parêntesis os códigos da 10ª edição da Classificação Internacional das Doenças (CID-10NA) estabelecidos pela OMS, dado que esses serão os utilizados na prática clínica.

Ressalva-se que em vários casos a CIC-II é mais detalhada do que a classificação da OMS. Isso implica que alguns subtipos de cefaleia não estejam classificados de forma única sob o sistema da CID-10NA, mas o código correspondente está anexado, em cada caso, ao código da CIC-II (ver Tabela I).

<b>Código IHS</b>	<b>Código WHO</b>	<b>Entidade</b>
<b>CIC - II</b>	<b>CID-10NA</b>	<b>[código CID-10 etiológico para cefaleias secundárias]</b>
<b>1.1</b>	G43.0	Enxaqueca sem aura
<b>A1.1.1</b>	–	Enxaqueca sem aura puramente menstrual
<b>A.1.1.2</b>	–	Enxaqueca sem aura relacionada com a menstruação
<b>8.3.1</b>	G44.418	Cefaleia induzida por substância exógena [Y42.4]
<b>8.4.3</b>	G44.83	Cefaleia por privação de estrogénios [Y42.4]

Tabela I - Códigos da *Classificação Internacional de Cefaleias - II* (CIC- II) e da *Classificação Internacional de Doenças* (CID - 10NA)

A maioria das mulheres com enxaqueca menstrual apresenta-se com o subtipo mais prevalente de enxaqueca sem aura em oposição à enxaqueca clássica com aura (Allais, 2004; MacGregor, 2004).

<b>Enxaqueca sem aura</b>
<b>Critérios de diagnóstico</b>
A. Pelo menos 5 crises, preenchendo os critérios de B a D
B. Cefaleia durante 4 a 72 horas (sem tratamento ou com tratamento ineficaz)
C. A cefaleia preenche pelo menos duas das seguintes características:
1- localização unilateral
2- carácter pulsátil
3- intensidade moderada ou severa

4- exacerbação por (ou levando o indivíduo a evitar) actividades físicas rotineiras

D. Durante a cefaleia, existe pelo menos um dos sintomas ou sinais seguintes:

1 – náusea e/ou vômitos

2 – fotofobia e fonofobia

E. Não atribuída a outra alteração

Tabela II - Critérios de diagnóstico de Enxaqueca sem Aura

A segunda edição da Classificação Internacional de Cefaleias (CIC-II), ao contrário da primeira, define critérios para *Enxaqueca sem aura puramente menstrual* e *Enxaqueca sem aura relacionada com a menstruação*. Estas introduções constam, no entanto, no Apêndice da publicação separadas das linhas de orientação formais por incertezas quanto ao facto se devem ser encaradas como entidades separadas.

A importância na diferenciação entre A1.1.1 *Enxaqueca sem aura puramente menstrual* e A1.1.2 *Enxaqueca sem aura relacionada com a menstruação* é que esta última entidade é frequentemente de maior duração, mais refractária ao tratamento e alvo de recorrência frequentemente após tratamento inicial. (Goldberg, 2007; Granella, 2004).

### Enxaqueca sem aura puramente menstrual

#### Critérios de diagnóstico

A. Crises, numa mulher que menstrua, cumprindo os critérios de *Enxaqueca sem aura*

B. As crises ocorrem exclusivamente nos dias  $1 \pm 2$  (dias -2 a +3)\* da menstruação, em pelo menos dois de três ciclos menstruais e em nenhuma outra fase do ciclo

Tabela III - Critérios de diagnóstico de Enxaqueca sem Aura Puramente Menstrual

\* *O primeiro dia da menstruação/hemorragia de privação é considerado como 1 e o dia anterior como -1. Não existe portanto dia 0.*

### **Enxaqueca sem aura relacionada com a menstruação**

#### **Critérios de diagnóstico**

- A. Crises, numa mulher que menstrua, cumprindo os critérios de *Enxaqueca sem aura*
- B. As crises ocorrem nos dias  $1 \pm 2$  (dias -2 a +3) da menstruação, em pelo menos dois de três ciclos menstruais e adicionalmente noutras épocas do ciclo

Tabela IV - Critérios de diagnóstico de Enxaqueca sem Aura relacionada com a Menstruação

### **Cefaleia induzida por hormona exógena**

---

#### **Critérios de diagnóstico**

- A. Cefaleia preenchendo os critérios C e D
- B. Uso regular de hormonas exógenas
- C. A cefaleia aparece ou piora rapidamente
- D. A cefaleia desaparece ou reassume o seu padrão prévio dentro de três meses após a total interrupção do uso das hormonas exógenas

---

Tabela V - Critérios de diagnóstico de Cefaleia induzida por hormona exógena

### **Cefaleia por privação de estrogénios**

---

#### **Critérios de diagnóstico**

- A. Cefaleia preenchendo os critérios C e D
  - B. Uso diário de estrogénios por 3 semanas que é interrompido
-

---

C. A cefaleia aparece no período de 5 dias após o último uso de estrogénio

D. A cefaleia desaparece no período de 3 dias

---

Tabela VI - Critérios de diagnóstico de Cefaleia por privação de estrogénios

Um conhecimento universal da enxaqueca menstrual enquanto entidade distinta é crucial. A pesquisa empreendida indica que os tratamentos sintomáticos e profiláticos para estas mulheres diferem ligeiramente dos direccionados para as cefaleias não menstruais. Este facto é reconhecido pela Associação Britânica de Estudos das Cefaleias (B.A.S.H.), mas a distinção não é contemplada, nas recomendações terapêuticas para cefaleias elaboradas no ano de 2003 e disponíveis no site da Sociedade Portuguesa de Neurologia (<http://www.spneurologia.org>), o que pode conduzir a tratamento inapropriado das crises menstruais.

## **Fisiopatologia**

O ciclo de vida feminino inclui vários marcos hormonais: menarca, gravidez, uso de contraceptivos orais, menopausa, terapêutica de substituição hormonal... Qualquer um destes eventos ou intervenções pode causar uma mudança na prevalência ou intensidade da cefaleia.

A ligação entre ciclo menstrual e enxaqueca é inquestionavelmente forte, no entanto, deve ser lembrado que nem todas as mulheres com enxaqueca se inserem neste grupo. Actualmente identificam-se duas modalidades que correlacionam enxaqueca com a menstruação: *enxaqueca puramente menstrual* e *enxaqueca relacionada com a menstruação*. Uma revisão dos dados epidemiológicos conclui que a verdadeira prevalência

varia, respectivamente, de 3,5% a 21,2% e a de 34,5% a 53,5%. (MacGregor 2004, Martin 2004)

<b>Fonte</b>	<b>Enxaqueca Puramente Menstrual (%)</b>	<b>Enxaqueca Relacionada com a Menstruação (%)</b>
MacGregor <i>et al</i> , 1990	7,2	34,5
Granella <i>et al</i> , 1993	9.1	50.8
Granella <i>et al</i> , 2000	3,5	53.5
Dzoljic <i>et al</i> , 2002	12.0	49.0
Mattsson, 2003	21.2	Dados não disponíveis

Tabela VII - Prevalência da Enxaqueca Puramente Menstrual e da Enxaqueca Relacionada com a Menstruação

O mecanismo mais convincente para a fisiopatologia da EM, a “*oestrogen withdrawal theory*”, foi inicialmente proposto há 36 anos. Somerville considera como factor responsável a queda natural de estrogénios durante a fase luteínica do ciclo (*ver* Figura 1) que precede a menstruação. A teoria ainda alega que não é só a queda dos níveis de estrogénio que é suficiente para iniciar a crise, mas a diminuição que se segue a um período crítico de altos níveis mantidos desta hormona. Esta noção é apoiada por estudos que não demonstram qualquer ligação entre ovulação e enxaqueca. (MacGregor, 2006; Somerville, 1971) Durante a ovulação, há uma queda abrupta de estrogénios que se segue a

um “pico” apenas transitório e não sustentado pelo período crítico necessário para desencadear uma crise.

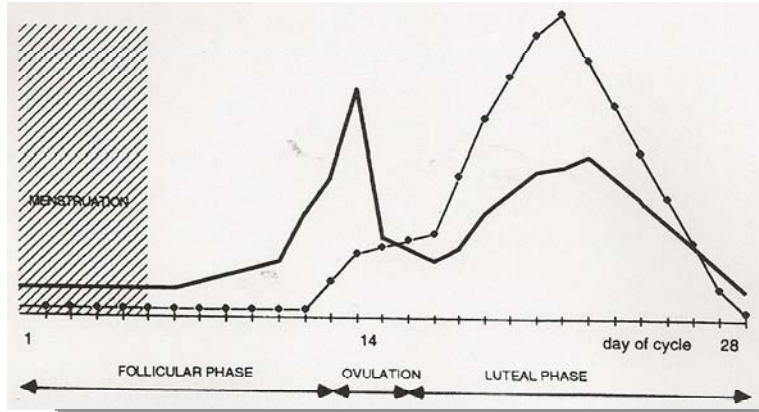


Figura 1 - Hormonas sexuais femininas durante as diferentes fases do ciclo menstrual (em MacGregor, 1996)

A *teoria de privação de estrogénios* ainda pode ser confirmada pelo facto da enxaqueca ser observada em mulheres sob Terapêutica de Substituição Hormonal (TSH) ou Contraceptivos Hormonais Combinados. A enxaqueca ocorre no período livre de hormonas, que se segue a 21 dias de exposição hormonal continuada. Estes fenómenos são integrados na 2ª edição da Classificação Internacional das Cefaleia como *Cefaleia por privação de estrogénios* e, simultaneamente, *Cefaleia induzida por hormona exógena*.

Existem evidências que há pouca, ou mesmo nenhuma, associação entre o declínio do nível de progesterona durante a fase lútea e as crises de enxaqueca (MacGregor, 2006). Um pequeno estudo conduzido por Somerville (1971), revela que apesar de altos níveis de suplementos de progesterona adiarem a menstruação, os ataques ocorriam na altura em que estavam previstos.

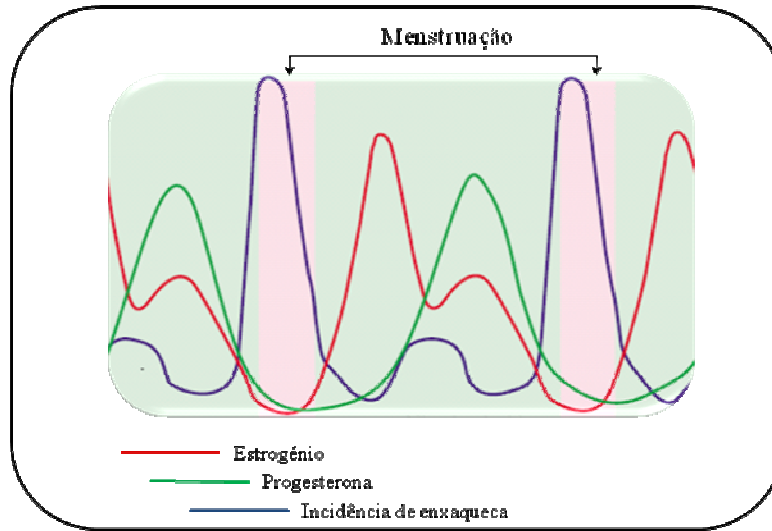


Figura 2 - Representação gráfica da incidência de enxaqueca *versus* concentrações plasmáticas de estrogênio e progesterona (com base em Lichten, 1996; MacGregor, 2004)

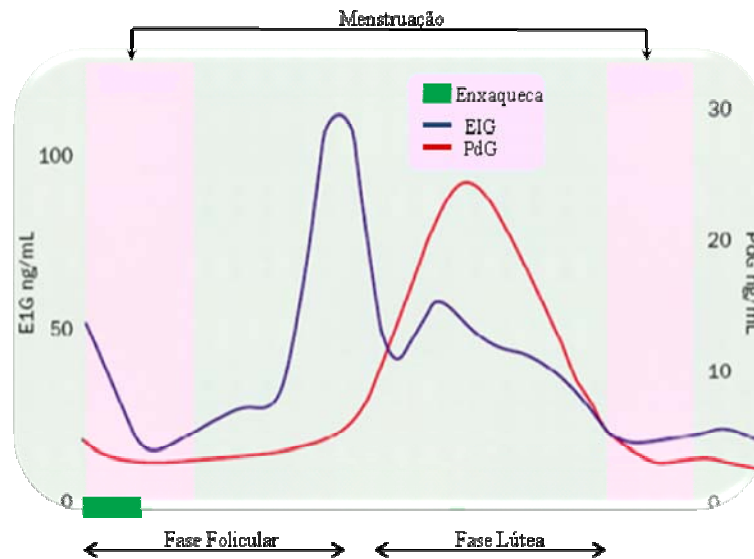


Figura 3 - Incidência de enxaqueca, concentrações urinárias de estrogênio (estrona-3-glucoronídeo) e progesterona (pregnanediol-3-glucoronídeo). O pico de crise de enxaquecas coincide com a descida no estrogênio urinário (linha azul) no fim da fase lútea (dias -2 a +3 de menstruação). Existe uma fraca correlação entre o declínio dos níveis de progesterona (linha vermelha) e a incidência das crises. O nível de progesterona permanece

diminuído por um período ligeiramente maior comparativamente aos estrogénios, mas o pico da incidência dos ataques está restrito à queda de estrogénio. (Adaptado de MacGregor, 2004 e 2006)

Ressalva-se que mesmo Somerville não era de opinião que a redução dos estrogénios fosse o mecanismo primário da EM, tendo notado que uma mulher histerectomizada e ooforectomizada bilateralmente tinha maior risco de apresentar este tipo de cefaleia. Enfatiza-se o facto de as alterações hormonais poderem não ser mais do que factores secundários que podem precipitar enxaqueca em pacientes predispostas.

Se a descida dos estrogénios fosse o único mecanismo responsável pela EM, se se estabilizassem os níveis de estrogénios deveria haver uma melhoria de 100% para estas crises o que na realidade não se constata (*ver* Tratamento). O facto de não se produzir este resultado favorável pode ser devido a múltiplas razões: estudos deviam incluir unicamente mulheres com o diagnóstico estrito de EM e não aquelas que também têm crises noutras alturas do ciclo (D'Alessandro, 1983 & Dalton 1973 *in* MacGregor, 1996); doentes com cefaleias não enxaqueca também foram incluídos em certos ensaios (Magos, 1983); as doses de estrogénios usadas não foram suficientes para obter níveis estáveis...

Assume-se o conceito que múltiplos factores desencadeadores (hormonais ou não) actuariam então em complementaridade com a flutuação dos níveis estrogénicos para desencadear a enxaqueca.

A investigação decorrente dos trabalhos de Somerville (1971, 1972) sugere que as mulheres afectadas não têm anormalidades hormonais comparativamente às restantes, mas

evidências recentes apontam para que possivelmente o seu sistema nervoso central (SNC) se torna progressivamente hiper sensibilizado às oscilações hormonais normais (Marcus, 1995). De facto, o estrogénio é conhecido por ter uma potente interacção com a serotonina, um neurotransmissor implicado na enxaqueca, cuja síntese, degradação e sinalização neuronal parecem ser influenciadas por mecanismos mediados dos receptores desta hormona.

Evidências adicionais sugerem que os níveis do neuropéptido Y, um regulador da inflamação e da nocicepção central, e de galanina, um modulador da hormona luteinizante e da hormona reguladora de gonadotrofina, são modulados em acordo com as flutuações de estrogénio durante o ciclo reproductivo (Splett, 2003 *in* Brandes, 2006; Puri, 2005; Martin, 2006).

A EM tem sido ainda associada à depleção dos níveis de magnésio durante a fase lútea tardia do ciclo menstrual. Li (2001) demonstrou que o estrogénio e a progesterona mantêm ou incrementam os níveis de magnésio quando encontrados em níveis fisiológicos nas células musculares lisas dos vasos cerebrais. No entanto, em níveis aumentados, estas hormonas sexuais causam a sua depleção, possivelmente gerando vasoespasmo cerebral com diminuição do fluxo sanguíneo.

As evidências sugerem um papel directo para os estrogénios sobre os vasos, estimulando a libertação de óxido nítrico (Martin, 2006). Quando as vias de óxido nítrico e L-arginina foram comparadas em 60 mulheres com EM, enxaqueca não menstrual e sem qualquer história de cefaleia, as primeiras exibiram uma exacerbação da activação destas vias, especialmente durante a fase luteínica. (Sarchielli, 1996 *in* Brandes, 2006). Este facto

tem correspondência com uma diminuição de serotonina na fase lútea, período de frequência aumentada de crises. (Benedetto, 1997)

A alteração do tonus central opióide tem sido proposto como outro mecanismo que pode induzir enxaqueca associada à menstruação. Numa análise do tónus opióide em mulheres com EM, as respostas da endorfina- $\beta$  e do cortisol plasmáticos encontravam-se alteradas durante o período prémenstrual, indicando que a hipossensibilidade opióide prémenstrual pode contribuir para o risco de EM. (Facchinetti, 1993)

Apesar da fisiopatologia da enxaqueca menstrual não estar completamente entendida, acredita-se que envolva uma complexidade de respostas neurohormonais alteradas, como inibição do sistema nervoso simpático (Martin, 2006) ou libertação anómala de prostaglandinas...

Vários polimorfismos genéticos em genes de receptores hormonais têm sido estabelecidos como factores de risco para a enxaqueca. Um único polimorfismo no nucleótido no gene G594A exão 8 do receptor 1 de estrogénio é positivamente correlacionado com uma incidência aumentada de enxaqueca (Colson, 2004).

## **Tratamento**

### **Tratamento Sintomático**

As opções disponíveis para o tratamento da enxaqueca menstrual incluem abordagens não farmacológicas, terapias agudas/abortivas, terapia profiláctica a curto e a longo prazo.

A experiência clínica sugere que as crises de enxaqueca menstrual apresentam maior duração (superior a 72 horas), intensidade, menor resposta ao tratamento e maior taxa de recorrência (Allais, 2004; MacGregor, 2004). No entanto, isto não foi confirmado com estudos comparativos objectivos e nem sempre esta percepção é fácil de sustentar.

Um benefício dos muitos ensaios em grande escala sobre triptanos foi a possibilidade de se comparar a sua eficácia no tratamento das crises menstruais face às não-menstruais. Apesar da visão pelo paciente e pelo clínico que a enxaqueca menstrual é mais resistente ao tratamento, a análise destas bases de dados para vários fármacos não demonstra qualquer diferença significativa na eficácia (Loder, 2005). Por exemplo, o rizatriptano (Silberstein, 2000), o zolmitriptano (Loder, 1998) e o sumatriptano (Salonen, 1999) demonstraram ser igualmente eficazes quando o objectivo primário é o alívio da cefaleia. O peso da evidência parece entrar, então, em completa contradição com a reiterante impressão clínica que o tratamento sintomático das crises menstruais é menos eficaz que o das enxaquecas não menstruais. No entanto, Granella (2004), por sua vez, caracteriza os ataques relacionados com a menstruação como de longa duração e de relativa refractoriedade ao tratamento agudo.

Não é claro se as crises de EM são mais severas que os ataques não menstruais porque a classificação e os métodos de recolha de dados (prospectivo *vs.* retrospectivo) têm sido inconsistentes.

O tratamento da enxaqueca deve resultar de um esforço de cooperação entre o médico e a paciente, com uma avaliação retrospectiva da frequência e da gravidade das crises, da presença e grau de incapacidade temporária, e do perfil dos sintomas associados

tais como náuseas e vômitos. Tem por objectivos eliminar a dor, impedir a ocorrência de novas crises ou diminuir a sua frequência e melhorar a qualidade de vida dos doentes.

A possibilidade de comorbilidades – doenças neurológicas, psiquiátricas, cardiopatia isquémica, diabetes, obesidade, gravidez, hipertensão não controlada – força à análise da anamnese do doente e a um cuidadoso exame físico do mesmo, para a obtenção de um programa de tratamento individualizado. Uma observação importante é que a oscilação dos níveis hormonais afecta a sensibilidade de factores precipitantes não hormonais, que se combinam para aumentar a susceptibilidade de crises por volta da menstruação (Amery, 1987). Assim a orientação inicial deve compreender modificações de estilos de vida tais como evitar “stress”, promover alimentação equilibrada e assegurar qualidade de sono adequado.

Durante as crises de enxaqueca a absorção por via oral dos fármacos está habitualmente comprometida devido aos vômitos ou à parésia gastrointestinal, pelo que deve ser equacionada a administração nasal, parentérica ou rectal (Diener, 2001). Para resultados terapêuticos óptimos, devem ser administrados no período de uma hora após o início da cefaleia.

A terapêutica sintomática da enxaqueca menstrual é similar à não menstrual, com a excepção que os anti-inflamatórios não esteróides têm possivelmente maior probabilidade de ser utilizados, pelo reconhecimento do papel das prostaglandinas na sintomatologia associada a esta fase do ciclo (Loder, 2005).

De acordo com as recomendações do *US Headache Consortium*, o tratamento sintomático deve ser baseado na severidade das crises. Os anti-inflamatórios não esteróides

(AINE's) são recomendados para o tratamento agudo das crises de baixa intensidade, enquanto os triptanos são recomendados para os de intensidade moderada a grave.

Os AINE's com eficácia comprovada no tratamento da enxaqueca incluem: diclofenaco (50-100 mg), naproxeno (250-500 mg), cetoprofeno (100-200 mg), ibuprofeno (400-800 mg) e ácido mefenâmico (240-720 mg).

Os triptanos surgem na década de 90, em virtude dos conhecimentos do papel da serotonina na fisiopatologia da enxaqueca. São agonistas dos receptores 5-HT<sub>1B</sub> e 5-HT<sub>1D</sub>, que desempenham um papel significativo na modulação da enxaqueca por mecanismos que envolvem a contracção vascular do músculo liso e inibem a síntese de péptidos vasoactivos (Brandes, 2006).

Estudos prospectivos (Facchinetti, 1995; Loder, 2004) e retrospectivos (Solbach, 1993; Silberstein, 2000) estabeleceram a eficácia no tratamento agudo da EM. Uma redução mantida dos níveis de estrogénio versus a semi-vida relativamente curta da maioria dos triptanos pode explicar a elevada taxa de recaídas das crises quando comparadas com as cefaleias não menstruais. (BASH).

O primeiro a ser comercializado foi o sumatriptano, sob a forma de injeção subcutânea (6 mg). Posteriormente, surgiu em comprimidos na dose de 50 mg e sob a forma nasal (Palmeira, 2005). Provoca uma vasoconstrição dos vasos intracranianos e pode causar alguns efeitos secundários, como o aumento da frequência cardíaca e uma elevação da pressão arterial. Actualmente, encontram-se no mercado para além do sumatriptano, o zolmitriptano, forma oral ou sublingual na dose de 2,5 e 5 mg (dose máxima/dia 10 mg), tendo recentemente ficado disponível sob a forma nasal, o almotriptano (comprimidos de

12,5 mg, dose máxima por dia 37,5 mg), o rizatriptano (dose de 10 mg) e o frovatriptano de 2,5mg. As diferentes formulações e propriedades farmacocinéticas resultam em diferenças entre os fármacos. Os triptanos associados a semi-vidas mais longas são o naratriptano (2,5 mg) com semi-vida de 6 horas e o frovatriptano de 26 horas. (Lay, 2007). As náuseas, os vômitos, a foto e a fonofobia são também aliviados por estes fármacos, mas tal como com a maioria das medicações para a enxaqueca, o seu uso excessivo pode potencialmente resultar em cefaleia medicamentosa.

*Sumatriptano:*

Tem uma semi-vida relativamente curta quando comparado com outros triptanos (Limmroth, 2002), apesar de ser altamente eficaz em abortar os ataques, pode não ser o mais adequado desta classe de fármacos para as crises menstruais. Esta sugestão é adicionalmente suportada por estudos em que a eficácia do sumatriptano é ligeiramente reduzida nos ataques menstruais comparativamente aos não menstruais (Dowson, 2005).

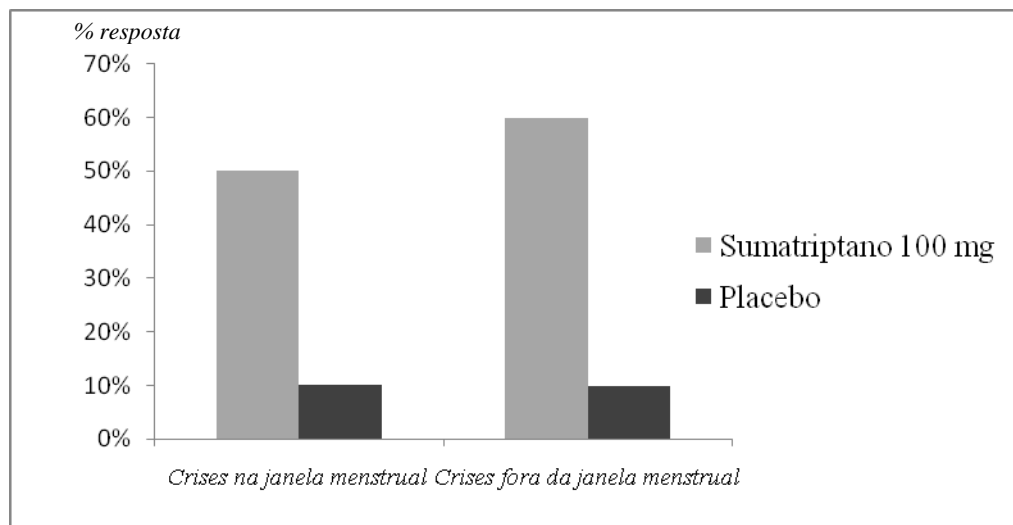


Figura 4 - Resposta às quatro horas após tratamento com sumatriptano. (Adaptado de Dowson, 2005)

### *Rizatriptano*

No ano 2000, Silberstein reportou os resultados de um estudo retrospectivo com rizatriptano oral na dose de 10 mg administrado quando a enxaqueca tinha intensidade de moderada a severa. Após 2 horas da administração, 68% das 139 mulheres apresentavam alívio das queixas álgicas comparativamente a 44% das 81 mulheres que receberam placebo. ( $P < 0.05$ )

### *Zolmitriptano*

Mais recentemente, Loder (2004) comparou a eficácia do zolmitriptano com a do placebo em 579 pacientes tratadas para um único ataque de EM. A dose de zolmitriptano utilizada variou de 1,25 mg a 5 mg consoante a intensidade basal da enxaqueca. Significativamente mais pacientes com este fármaco alcançaram resposta após 2 horas comparativamente ao grupo placebo (48% versus 27%,  $p < 0,0001$ ).

### *Naratriptano*

A par do zolmitriptano, os seus efeitos também são comparados com o placebo no tratamento de uma única crise. Não se registaram diferenças estatísticas significativas entre o placebo e o grupo de naratriptano no que se refere ao alívio álgico aos 30 minutos e uma hora. No entanto, uma percentagem largamente mais significativa de pacientes com 2,5 mg de naratriptano experienciou alívio da dor às 4 horas (58% versus 30% com placebo,  $p < 0.001$ ) - Figura 5.

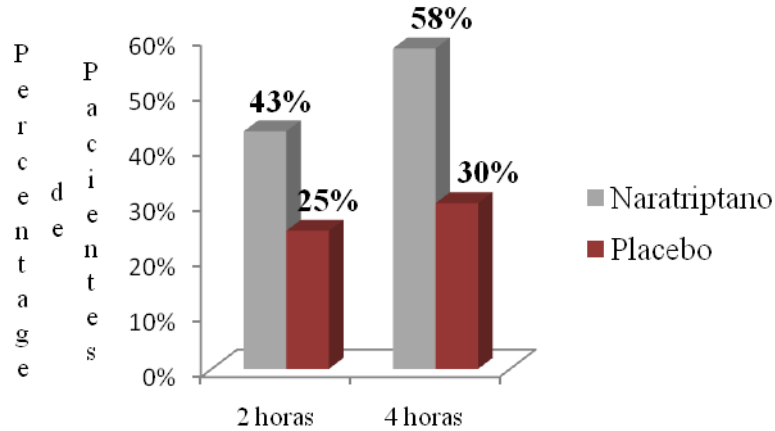


Figura 5 - Percentagem de pacientes com Enxaqueca Relacionada com a Menstruação com alívio das queixas álgicas após tratamento (adaptado de Massiou, 2005)

#### *Frovatriptano*

Obtém-se alívio com uma única dose de frovatriptano 2,5 mg em mais de 40% pacientes (MacGregor, 2000).

#### *Almotriptano*

Diamond, no corrente ano de 2008, analisou os dados de um estudo multicêntrico e randomizado que forneceu 12,5 mg de almotriptano e obteve alívio ou ausência da dor às duas horas pós-toma em, respectivamente, 77,4% e 35,4% das pacientes.

A ergotamina é eficaz nas crises de intensidade moderada a grave, contudo, os seus efeitos secundários são vários, frequentes e potencialmente graves. A dose recomendada para a 1ª toma é de 1 a 2 mg e pode repetir-se não ultrapassando os 4 mg por dia, 8 mg por semana e 12 mg mensais. Estes fármacos não devem usar-se nas 24 horas que antecedem ou sucedem o uso de triptanos, pelo risco de vasoconstrição e quadros isquémicos.

Actualmente no mercado português, a ergotamina só existe comercializada em associação com outros fármacos, não constituindo uma boa opção terapêutica.

A EM pode ser significativamente melhorada pela ooforectomia médica. Lichten *et al* (1995), administraram depo-leuprolide para criar esta situação médica em 29 mulheres com crises menstruais severas e constataram que 17 das pacientes apresentaram >50% de melhoria comparativamente ao grupo placebo. No entanto, sem outras indicações médicas que a justifiquem não é recomendada no tratamento da EM, pelas consequências que acarreta a longo prazo.

## **Tratamento Profilático**

Prevenção diária ou a longo termo é destinada a pacientes que referem enxaqueca menstrual bem como crises frequentes noutros períodos. A profilaxia a curto prazo visa aquelas mulheres com poucas ou nenhuma crise fora da janela perimenstrual. Requer a predictabilidade por um ciclo menstrual regular ou por outros meios como o uso de um monitor domiciliário de fertilidade. No entanto, ambas visam atenuar o sofrimento e a incapacidade das doentes acometidas pela doença.

De um ponto de vista terapêutico, a enxaqueca menstrual pode requerer uma profilaxia específica. Consoante o desejo de cada mulher, a regularidade do ciclo menstrual, a necessidade de contraceção, o tempo das crises em relação à hemorragia, a presença de dismenorreia ou menorragia, várias opções podem ser experimentadas, não hormonais ou hormonais.

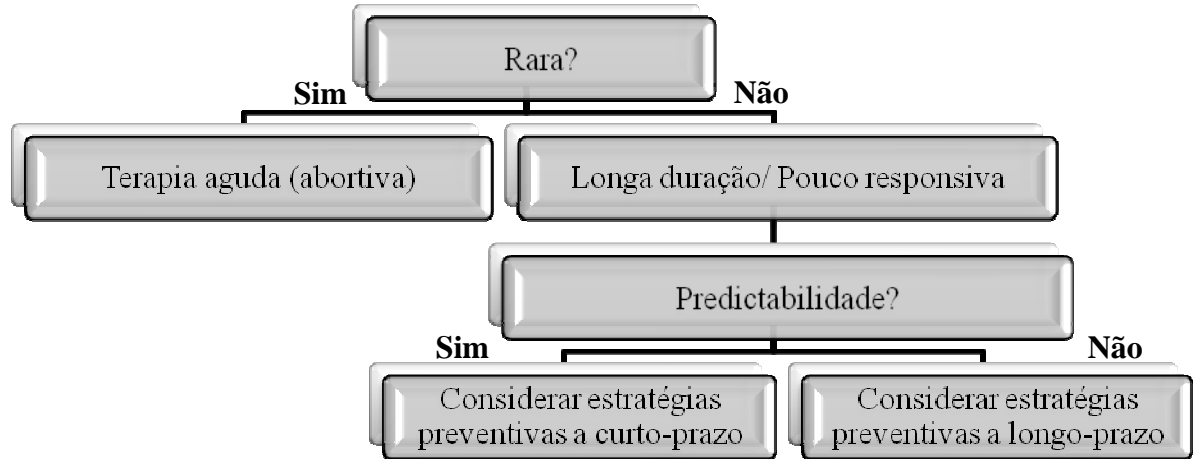


Figura 6 - Árvore de Decisão no tratamento da enxaqueca menstrual

(com base em Tepper, 2006)

Com a compreensão de que as crises nem sempre respondem à terapêutica aguda com triptanos ou agentes anti-inflamatórios não esteróides, a prevenção a curto prazo também que ser avaliada. (Brandes, 2006)

Os AINE's constituem uma alternativa para a profilaxia a curto prazo, particularmente nas mulheres que referem crises associadas a menorragias (MacGregor, 2000). Aqueles fármacos inibem as prostaglandinas, cujo pico normalmente antecede o aparecimento da menstruação e é responsável por períodos dolorosos e abundantes. São usualmente recomendados em primeiro lugar porque são eficazes, geralmente bem tolerados e com preço razoável. Podem, no entanto, produzir alterações gastrointestinais. Os coxibes, uma classe de inibidores selectivos da ciclooxigenase-2, demonstram propriedades anti-inflamatórias e analgésicas e um perfil de tolerabilidade gastrointestinal significativamente melhor. Num estudo conduzido por Granella (2003), o Celecoxib (200 mg/dia por 7-10 dias com início em -2) reduziu significativamente o número de dias com EM e a necessidade de analgésicos.

Uma dose de 550 mg de naproxeno, duas vezes ao dia, iniciada 7 dias antes da data esperada para a menstruação e continuada até ao 6º dia de fluxo foi avaliada num estudo duplo cego de 40 mulheres. Comparativamente ao placebo, a intensidade, a duração da cefaleia e o uso de analgésico foram reduzidos nos pacientes com naproxeno. Inclusivamente em 33% das pacientes, nenhuma crise menstrual ocorreu. (Sances, 1990)

O ácido mefenâmico, 500 mg (3 *id*) foi comparado com o placebo em 24 mulheres com EM. A terapia foi administrada num único ciclo menstrual e cerca de 79% destas mulheres a quem foi administrada registaram alívio significativo da dor versus as 17% do grupo placebo. (Al-Waili, 2000 *in* Lay, 2007).

Os estrogénios administrados por via injectável, percutânea, em implantes ou por via oral têm sido benéficos. Devem ser continuados até um nível em que o estrogénio endógeno natural seja restaurado pelos ovários, pois se forem interrompidos precocemente, a cefaleia por privação de estrogénios pode aparecer.

Parece ter que existir um nível crítico de estrogénios imprescindível para que haja eficácia. Esta afirmação apoia-se num estudo conduzido por Pradalier (1994), no qual 25µg na forma de emplastro não foram eficazes na prevenção enquanto 100µg foram. Outros estudos demonstraram que a mesma formulação na dose de 50µg também não foi eficaz (Pfaffenrath, 1993 *in* Loder 2005). Estes dados sugerem que pode ser necessário manter os níveis séricos de estradiol acima dos 45 pg/mL durante o período perimenstrual dado que 100 µg de estradiol transdérmico mantém níveis séricos num intervalo de 45 a 75 pg/mL.

Lignières (1986) estudou 18 mulheres com EM mediante um ensaio duplamente cruzado com aplicação percutânea diária de estrogénios em gel e placebo durante 7 dias em 3 ciclos sucessivos. O tratamento era iniciado 48h antes do dia em que era esperado o início

do fluxo menstrual. Só ocorreram 8 crises menstruais durante os 27 ciclos tratados com estrogénios (30,8%) comparativamente com os 26 ataques durante os 27 ciclos tratados com o placebo (96,3%). Além disso, as crises durante o tratamento com estrogénios foram consideravelmente moderadas e mais curtas do que durante o tratamento com o placebo (Macgregor 1996). Actualmente, esta via de administração parece providenciar níveis sanguíneos mais estáveis, sem provocar um aumento inicial suprafisiológico como as formulações injectáveis, ou ligeiras oscilações diárias, como a via oral.

Para a enxaqueca menstrual, suplementos de estrogénio podem ser utilizados durante o intervalo de 7 dias livre de pílula (MacGregor, 2002; BASH - recomendações).

Se as crises forem extraordinariamente graves pode haver necessidade de suprimir as oscilações hormonais próprias do ciclo menstrual, recorrendo à toma contínua de contraceptivos orais combinados (COC's) por 42 ou 63 dias a fim de reduzir o número de períodos menstruais. Além disso, é possível ter apenas 4 períodos menstruais por ano, ao invés dos tradicionais 13 (Seasonique® - recentemente introduzida nos EUA), numa formulação com 84 comprimidos de levonorgestrel/etinilestradiol em 0,15mg/0,03mg e 7 comprimidos compostos unicamente por 0,01 mg de etinilestradiol. Também se encontra a aguardar autorização para comercialização em Portugal, a Lybrel® (levonorgestrel/etinilestradiol de 90µg/20µg), que tomada por via oral de forma contínua elimina, por completo, o período menstrual.

Carece-se ainda de evidências definitivas que suportem o papel das diferentes vias de administração de estrogénios nas estratégias preventivas da EM. Uma razão para a disparidade entre os ensaios encontrados na literatura pode ser o facto de tenderem a serem

pequenos, frequentemente com menos de 20 pacientes incluídos. Além disso, o desenho, as doses de estrogénios e as definições de EM variaram ao longo dos estudos. (Brandes, 2006)

Outros tratamentos profiláticos hormonais recomendados para a enxaqueca menstrual refractária são baseados nos resultados de pequenos estudos pelo que a relação risco benefício ainda não foi cientificamente estabelecida. (Loder, 2005):

- Tamoxifeno com actividade anti-estrogénica, administrado na dose de 5 a 15 mg por dia do 7º ao 14º dia da fase luteal parece aliviar a dor. No entanto, esta terapia é mal tolerada mesmo por mulheres que necessitam dela para tratamento do cancro da mama o que sugere que a adesão à terapêutica a longo prazo para o tratamento da EM será provavelmente muito fraca (Loder, 2007);
- Análogos da Hormona Libertadora de Gonadotrofinas provocam uma menopausa iatrogénica (Macgregor 1996, Silberstein, 1995);
- Bromocriptina - agonista da dopamina (que assim) inibe a libertação de prolactina. Administrada na dose de 2,5-5 mg/dia durante a fase luteínica do ciclo, conduz à diminuição dos sintomas prémenstruais de turgescência mamária, irritabilidade e cefaleias;
- Danazol - androgénio sintético que inibe a esteroidogénese ovárica, produz benefícios em 63% das 131 mulheres com EM quando administrado em doses de 200 mg, duas vezes ao dia, do 3º ao 28º dia do ciclo. (Calton, 1984 *in* Allais, 2005).

Tanto Newman em 2001 como Silberstein em 2004, reportaram benefícios na profilaxia a curto prazo com triptanos.

#### *Sumatriptano*

Um ensaio clínico com sumatriptano (25 mg *per os* 3 id) foi conduzido em 20 mulheres cujo tratamento se iniciou 2 a 3 dias antes do aparecimento do fluxo menstrual até ao 5º dia do ciclo. A cefaleia não ocorreu em aproximadamente 50% dos ciclos tratados. (Newman, 1998).

Baseado nestes resultados promissores, triptanos com um tempo de semi-vida maior foram estudados na prevenção de crises de enxaqueca incapacitantes (Brandes, 2006).

#### *Naratriptano*

Foi o primeiro desta classe a ser avaliado por estudos controlados randomizados. Num estudo de 59 mulheres, foi avaliado o impacto da ingestão de 1mg de naratriptano (2id) na enxaqueca menstrual pura. As pacientes foram instruídas a iniciarem-no 2 dias antes do 1º dia da menstruação até perfazerem um total de 6 dias durante 3 ciclos menstruais consecutivos. O número médio de ataques decresceu de  $3,5 \pm 1,4$  para  $1,6 \pm 1,3$  após os meses de tratamento com uma percentagem de sucesso (pacientes com redução de  $\geq 50\%$  no número de ataques) de 61,4% (Moschiano, 2005).

Newman *et al* em 2001 conduziu um estudo em que foi fornecida uma dose de 1 mg 2 id de -2 até +3 dias após o início esperado da menstruação. Entre as pacientes que receberam naratriptano, 50% não apresentaram enxaqueca versus 25% das que se inseriam no grupo placebo.

### *Frovatriptano*

Num grande estudo randomizado, duplamente cego, (Silberstein, 2004), avaliou-se a profilaxia a curto prazo com frovatriptano, tendo início dois dias antes da data esperada do aparecimento do fluxo até perfazer um período de 6 dias. Ocorreram reduções significativas na incidência da EM, no curso de 3 ciclos menstruais para as pacientes com 2,5 mg/dia de frovatriptano (52% de incidência) e 2,5 mg de frovatriptano duas vezes ao dia (41%) comparativamente ao placebo (67%;  $p < 0,001$ ).

Uma dose de 2,5 mg administrada duas vezes por dia foi significativamente mais eficaz que 2,5 mg/dia de frovatriptano para a incidência, intensidade e sintomatologia associada.

### *Zolmitriptano*

Tratamento com zolmitriptano 2,5 mg (2 id), zolmitriptano (3 id) ou placebo foi iniciado dois dias antes do início esperado do período menstrual e continuado por um período de 7 dias. Ambas as doses de zolmitriptano resultaram em aproximadamente 50% de pacientes que alcançaram  $\geq 50\%$  ciclos livres de enxaqueca. Isto é, neste ensaio de Tuchman no ano de 2005, aparentemente não há diferenças dose-dependente, ainda que ambas funcionem claramente melhor que o placebo.

Num pequeno estudo datado de 1991, Facchinetti, demonstra que a profilaxia com magnésio diminui quer a duração quer a intensidade das crises de enxaqueca menstrual. Esta investigação, no entanto, dedica-se aos efeitos do magnésio na sintomatologia pré-menstrual bem como na enxaqueca menstrual. Os seus benefícios nas cefaleias que não

estejam associadas com qualquer síndrome pré-menstrual permanece assim por esclarecer.

## **Estratégias Não Farmacológicas**

Uma visão abrangente para a prevenção ou tratamento agudo dos sintomas da enxaqueca, inclui tanto medidas farmacológicas como não farmacológicas.

Alguns doentes preferem, pelas razões mais variadas, o tratamento não farmacológico precedendo ou substituindo o farmacológico. Consiste na utilização de técnicas específicas de relaxamento, retrocontrolo biológico (*biofeedback*), psicoterapia, acupunctura e técnicas cognitivo-comportamentais.

As técnicas de relaxamento e o *biofeedback* conseguem uma melhoria em cerca de 50% dos casos, sobretudo quando associadas, e a sua eficácia pode manter-se durante meses (Holroyd, 1993; Melis, 1991).

A acupunctura tem sido pontualmente referida como eficaz no tratamento da enxaqueca na literatura científica revista. Em 2001, uma revisão da Cochrane conclui que este método de tratamento é eficaz, mas trabalhos mais recentes contestam aquela conclusão (Melchart, 2002; Schoonman, 2004). Um dos pontos complicados da investigação nesta área é o factor placebo para os intervenientes no estudo, conduzindo à introdução de “falsas agulhas”, que têm aos olhos das pacientes a mesma credibilidade embora com menos estímulos aferentes. (Linde, 2004)

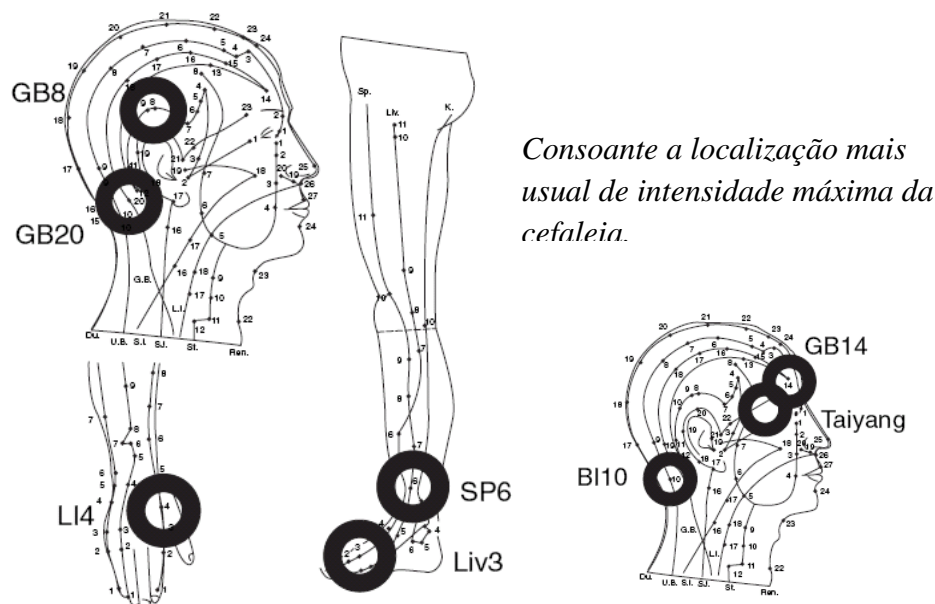


Figura 7 - Possíveis locais de inserção - bilateralmente - das agulhas de acupunctura. (in Linde, 2004) **LI** - Intestino Grosso; **GB** - Vesícula Biliar; **SP** - Baço; **BI** - Bexiga

## Contraceptivos Orais

Os contraceptivos orais combinados (COC's) exercem múltiplos efeitos no eixo hipotálamo-hipófise-ovário que resultam em supressão de LH e FSH e vários estudos parecem associá-los a alterações do curso da enxaqueca (Epstein, 1975; Kudrow, 1975).

Silva (2003) estimou que 18% a 50% das mulheres pioraram os quadros cefalálgicos pré-existentes ou passaram a apresentá-los com o uso dos anticoncepcionais orais, com propensão evidente para surgirem durante o intervalo livre do ciclo menstrual. Outras (35%) salientaram uma melhoria decorrente da toma dos COC's e vários estudos randomizados não encontraram diferenças significativas na frequência comparativamente ao grupo placebo. O aparecimento da crise geralmente ocorre nos primeiros ciclos de uso do CO, mas pode ocorrer apenas após uso prolongado (Silberstein, 1995).

Há preocupação crescente que a enxaqueca e os COC's sejam ambos factores de risco independentes para enfarte do miocárdio em mulheres jovens, no último caso pelo componente etinilestradiol. As doses de estrogénios dos contraceptivos orais têm assim diminuído paulatinamente ao longo dos anos, tendo-se conseguido reduzir os riscos de complicações trombóticas sem alterar a eficácia contraceptiva. Isto conduziu à formação de recomendações baseadas em opiniões para o uso de COC em pessoas com enxaqueca (MacGregor, 1998; WHO, 2000; Boussier, 2000) apesar de nem todos os especialistas concordarem (ver *tabela VIII*).

Em geral, as orientações terapêuticas da Organização Mundial de Saúde e o Colégio Americano de Ginecologia e Obstetrícia consideram que para mulheres com menos de 35 anos que tenham enxaqueca sem aura, e poucos ou nenhum factor de risco cardiovascular, os benefícios dos COC's tipicamente ultrapassam os riscos.

**Recomendações da Sociedade Internacional de Cefaleia para o uso de COC em Mulheres com Enxaqueca (IHS, 2000)**

1 - identifique e avalie factores de risco.

2 - Diagnostique o tipo de enxaqueca, particularmente a presença de aura.

3 - Mulheres que fumem devem cessar hábitos tabágicos antes de iniciar os COC's.

4 - Factores de risco como hipertensão e hiperlipidémia devem ser tratados.

5 - Considere métodos sem etinilestradiol para mulheres em risco acrescido de cardiopatia isquémica. Estudos observacionais sugerem que contraceptivos hormonais exclusivamente com progesterona não (estejam) estão associados a um risco acrescido embora dados quantificáveis sejam limitados.

<p>Sintomas que necessitam de avaliação adicional e/ou cessação dos COC's:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Cefaleia persistente de novo</li><li>• Aparecimento de enxaqueca com aura de novo</li><li>• Aumento da frequência ou da intensidade da cefaleia</li><li>• Desenvolvimento de aura não usual, particularmente se for prolongada</li></ul>
<p>Enxaqueca com aura:</p> <p>Considerar formas alternativas de contracepção</p> <p>Evidência definitiva é escassa e ponderação clínica deve ser usada</p>
<p>Enxaqueca sem aura:</p> <p>Não é contra-indicação para pacientes com menos de 35 anos ou sem factores de risco</p> <p>Adicionais para cardiopatia isquémica</p>
<p><i>Cefaleia tipo tensão:</i></p> <p>Não é contra-indicação ao uso de contraceptivos orais</p>
<p><i>Cefaleia em salvas:</i></p> <p>Evidências científicas insuficientes para qualquer recomendação nesta cefaleia</p>

Tabela VIII - Recomendações da Sociedade Internacional de Cefaleia para o uso de COC em Mulheres com Enxaqueca (com base em Loder, 2005)

## **Gestação e Puerpério**

Vários estudos têm demonstrado que a enxaqueca melhora ou desaparece na maioria das mulheres durante a gravidez, possivelmente devido à ausência de flutuação das hormonas ováricas. No entanto, a maioria destas observações são retrospectivas e as

pacientes foram avaliadas vários anos após a gestação ou, no melhor dos casos, no puerpério (Granella, 1993; Granella, 2000; Maggioni, 1997; Somerville, 1972).

Em estudos retrospectivos, a percentagem de pacientes com enxaqueca que efectivamente melhoraram durante a gravidez varia amplamente, desde 43% (Cupini, 1995 *in* Sances, 2003) a 86% (Maggioni, 1997). De todos os factores possíveis, um dos principais cabe certamente ao tempo de aplicação do estudo: os próximos ao parto apresentavam taxas superiores comparativamente aos que foram aplicados num período posterior.

Já um estudo prospectivo, baseado em registos diários e conduzido por Sances em 2003, produziu uma percentagem de melhoria muito semelhante (87%) aos aplicados no puerpério imediato. Ressaltou-se também que nenhuma mulher experienciou um agravamento da cefaleia e alcançou-se remissão em 78,7% das pacientes no terceiro trimestre. Este efeito positivo não foi exercido de forma uniforme durante os trimestres, tendo emergido no primeiro, aumentou substancialmente no segundo e terceiro, o que provavelmente reflecte os níveis crescentes de estrogénios.

Num ponto de vista antiálgico, defende-se a gestação como um estado francamente positivo dado que além das hormonas sexuais aumentarem o limiar à dor (ver *Fisiopatologia*) há também um aumento progressivo dos opióides endógenos.

No entanto, durante o primeiro trimestre pode haver uma intensificação do número de crises. Em 3,5% das mulheres grávidas, consoante a casuística de Somerville (1972), pode surgir enxaqueca pela primeira vez, particularmente se a paciente tem antecedentes familiares deste tipo de cefaleia e a clínica é de enxaqueca com aura. Outras (25%) não apresentaram qualquer alteração no seu padrão de cefaleia durante a gravidez (Silberstein,

1991) e não foram encontradas diferenças significativas entre primíparas e múltiparas (Sances, 2003)

Quando ocorre fecundação é necessário que o corpo lúteo continue a manter a secreção de estrogénio e progesterona. Após várias semanas, a placenta e o tecido adrenal fetal constituem-se como as principais fontes de estrogénios e durante o último trimestre os níveis atingidos são cerca de 30 a 40 vezes mais elevados e os de progesterona 20 vezes superiores aos picos registados nos ciclos menstruais.

Nos momentos que sucedem o nascimento, os níveis maternos decrescem abruptamente e valores similares aos encontrados durante a fase folicular inicial do ciclo menstrual são alcançados pelas 35 horas do pós-parto. (Tulchinsky, 1971 *in* Zacur, 2006).

Revendo a literatura são muito escassas as evidências sobre o curso da enxaqueca no puerpério. Sances (2003) encontrou uma taxa considerável de recorrência: 4,3% das pacientes às 48 horas; 34% ao longo da primeira semana; 55,3% dentro do primeiro mês. As crises que ocorreram no puerpério imediato seriam provavelmente desencadeadas pela queda do nível estrogénico, enquanto as cefaleias tardias podem ter sido favorecidas por outros factores, como depressão pós-parto ou o stress decorrente da adaptação ao novo papel parental. Em outros estudos, como os conduzidos por Granella (1993) e Marcus (1999), foi ainda maior a taxa de mulheres (até 94%) que referiram o retorno das enxaquecas.

Consoante os resultados de vários estudos (Sances, 2003; Wall, 1992), concluiu-se que o principal factor de risco para a recorrência da enxaqueca quer precocemente (primeira semana) quer apenas durante o primeiro mês, foi o não aleitamento materno.

Acredita-se que este exerça uma acção protectora ao elevar os níveis das hormonas antinociceptivas: vasopressina e ocitocina.

Na orientação da enxaqueca em mulheres grávidas, os efeitos no feto da cefaleia em si e de qualquer medicação devem ser equacionados, já que muitos dos fármacos atravessam a barreira placentária e conseqüentemente têm o potencial de prejudicar o feto.

A maioria das mulheres, como foi referido, melhora durante a gravidez e a necessidade de tratamento sintomático ou profilaxia não emerge com frequência mas, se necessário, não deve ser lesivo para as grávidas, para o feto, para o parto ou para a amamentação (Maggioni, 1997).

Para o tratamento agudo das crises de enxaqueca o paracetamol é o primeiro fármaco de escolha. Se não resultar, os anti-inflamatórios não esteróides podem ser escolhidos, nomeadamente o ibuprofeno e o naproxeno. No entanto, quando administrados por longo tempo durante a gravidez, podem levar a uma inibição da contracção uterina, a pré-eclâmpsia, risco de hemorragia materna e fetal, a estreitamento do canal arterial e a hipertensão pulmonar persistente no recém-nascido por inibirem a síntese das prostaglandinas, sendo aconselhável abolir o seu uso durante o 3º trimestre.

De acordo com Silberstein (1995), o uso diário de medicação preventiva deve ser considerado quando as gestantes têm pelo menos 3 enxaquecas por mês, severas, prolongadas, incapacitantes e que podem resultar em “stress” fetal ou não respondedoras à terapêutica sintomática. Apesar de raramente ser necessário, pode-se recorrer ao propranolol, que tem a melhor evidência de segurança neste período, ou a uma abordagem não farmacológica como por exemplo o tratamento com “*biofeedback*”, relaxamento ou

acupuntura. Podem-se usar fármacos como os beta-bloqueadores e a amitriptilina, mas estes devem ser interrompidos pelo menos 2 semanas antes da data do parto, porque alterações como dificuldades respiratórias têm sido descritas nos recém-nascidos de mães a tomar esta medicação.

Ergotamina, diidroergotamina e triptanos devem ser evitados (Hopkinson, 1995).

## **Menopausa e Terapêutica de Substituição Hormonal**

A menopausa foi definida pela OMS como “*cessação permanente de menstruação, determinada retrospectivamente após 12 meses consecutivos de amenorreia*”. Representa um período em que já houve depleção dos folículos ováricos resultando em cessação da ovulação. A avaliação hormonal demonstra que níveis plasmáticos diminuídos de hormonas sexuais e elevados de gonadotrofina acompanham este período e as mulheres frequentemente referem sintomas como afrontamentos, fadiga, perda de memória, irritabilidade e cefaleias (Fettes, 1999; Silberstein, 1995).

O climatério ou período perimenopáusico é acompanhado de flutuações mais extremas de estrogénio e progesterona do que as que tipicamente ocorrem durante os ciclos menstruais normais. Em contraste, a menopausa, é um período de relativa estabilidade hormonal. A visão clássica é a de um agravamento da cefaleia durante o climatério e o início da menopausa, seguindo-se posteriormente uma melhoria com diminuição do número e gravidade de crises.

Assim, este novo nível hormonal associa-se a diferente padrão de enxaqueca na maioria das mulheres. Neri em 1993 conclui que 67% daquelas, com menopausa fisiológica, apresentavam uma redução de pelo menos 50% na frequência da cefaleia,

enquanto 9% agravaram o quadro pré-existente. Nenhuma alteração foi registada pelas 24% remanescentes.

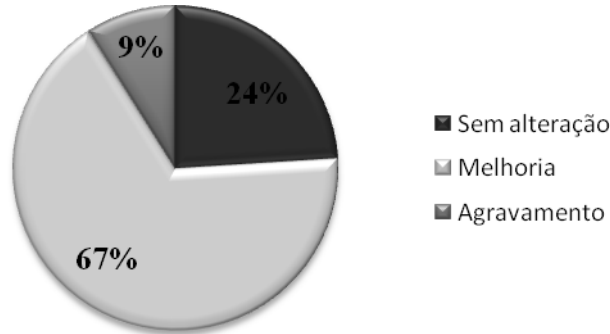


Figura 8 - Menopausa fisiológica e cefaleias (*in* Neri, 1993)

Pacientes com menopausa cirúrgica experienciam um agravamento mais significativo (entre 38 a 87%) do que aquelas com menopausa estabelecida naturalmente. Estes dados podem sugerir que uma privação abrupta de estrogénios, como a ocorrida com ooforectomia cirúrgica, pode ser mais provocativa para a enxaqueca que uma descida gradual (Granella, 1993; Neri, 1993).

Características que parecem estar tipicamente associadas à enxaqueca na menopausa são: menopausa cirúrgica; idade precoce; hábitos tabágicos actuais; uso diário de álcool; uso prévio de contraceptivos orais e actual de terapêutica hormonal (Misakian, 2003).

Muitos ginecologistas e doentes são a favor da Terapêutica de Substituição Hormonal (TSH) por estar demonstrado que alivia sintomatologia vasomotora, melhora a qualidade de vida e previne a perda de massa óssea relacionada com a diminuição dos níveis estrogénicos.

Num estudo conduzido por Misakian (2003) com 17 107 mulheres pós-menopáusicas, o uso de terapêutica hormonal aumentou significativamente o risco de experienciar uma enxaqueca comparativamente a mulheres sem terapêutica de substituição (13% vs. 9%;  $p < 0,001$ ). No entanto, uma significativa parte das mulheres com esta terapêutica tinha história de toma de contraceptivo oral, idade inferior (média de diferença de 3,7 anos) e foi sujeita a menopausa cirúrgica.

As vias de administração incluem pílulas, emplastos/géis transdérmicos, injeções e aplicações vaginais. O tipo e a via de administração podem desempenhar um papel crucial. Nappi (2001) demonstrou um agravamento nas pacientes com estrogénio conjugado e medroxiprogesterona por via oral, enquanto não houve alteração nas que receberam 50 mcg de estradiol transdérmico em emplastro e medroxiprogesterona. Estes dados parecem apontar que as vias de administração transdérmicas podem ser superiores às orais, dado que mantêm níveis séricos de estrogénio mais constantes.

No mesmo âmbito, Facchinetti (2002) estudou 3 regimes diferentes de TSH: combinado contínuo (estrogénio e progesterona administrados diariamente sem interrupções), sequencial cíclico (estradiol por 21 dias com progesterona nos dias 12 a 21) e sequencial contínuo (estrogénio administrado por 28 dias e progesterona nos últimos 7 a 14 dias). Os resultados demonstraram um aumento na frequência das crises e no consumo de analgésicos em todos os grupos, mas o agravamento foi menor no grupo que recebeu terapêutica combinada contínua.

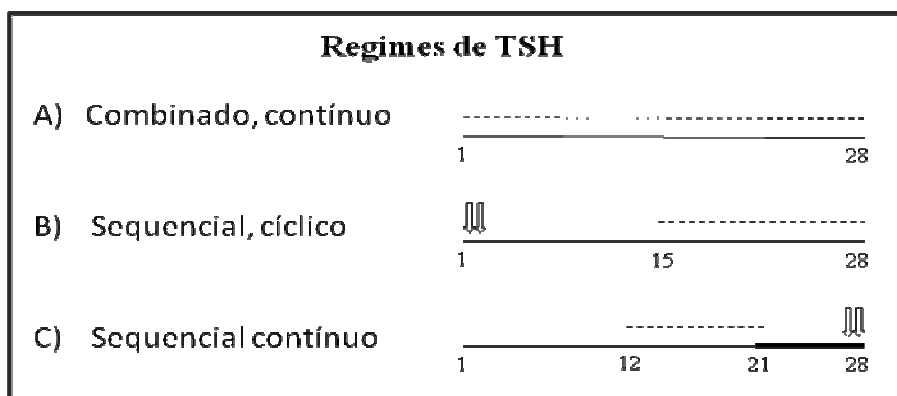


Figura 9 - Diferentes esquemas de administração por via oral de Terapêutica de Substituição Hormonal (TSH). A linha contínua representa a administração de estrogénio, a linha tracejada, a administração de progestagénio e a linha contínua evidenciada, a ausência de tratamento. As setas indicam o período com fluxo. (in Facchinetti, 2002)

Nand *et al* procuraram avaliar se a dose de progesterona utilizada teria um impacto na cefaleia. No estudo, 3 doses diferentes de medroxiprogesterona em combinação com estrogénio foram comparadas. Os resultados não demonstraram diferenças significativas nos eventos adversos, como cefaleias, nos 3 regimes. (Nand, 1998 in Loder, 2007).

Constata-se então que vários ensaios estudaram a relação entre regimes de TSH e cefaleias ou enxaqueca, mas não há registo de nenhum em que esta fosse avaliada especificamente para o tratamento da enxaqueca. São necessárias recomendações baseadas na evidência para a orientação de pacientes com enxaqueca sob Terapêutica de Substituição Hormonal.

## Cefaleia Tipo Tensão

Esta é a forma mais comum de cefaleia primária, com grande impacto sócio-económico e que afecta habitualmente indivíduos jovens do sexo feminino. A sua

prevalência na população em geral varia em diferentes estudos de 40% a 60% (Palmeira, 1990).

A relação entre ciclo menstrual e cefaleia do tipo tensão é menos clara do que para a enxaqueca. No entanto, desde há várias décadas, alguns autores consideram que as flutuações hormonais que ocorrem durante a menstruação podem precipitar ou exacerbar não só enxaquecas, mas também outras cefaleias como as de tipo tensão - em cerca de 45% dos casos (Waters, 1971; Zivadinov, 2003 *in* Arjona, 2007).

Num estudo conduzido por Maggioni (1997), constatou-se o desaparecimento das crises durante a gravidez em quase 50% das pacientes com cefaleia do tipo tensão e com Rasmussen em 1993, 67% das gestantes não registaram qualquer alteração, 28% melhoraram e 5% agravaram a sua sintomatologia.

Por outro lado, os dados extraídos das casuísticas de alguns estudos são indicativos de que as hormonas sexuais femininas interferem, de modo significativo, no comportamento das crises de enxaqueca, mas não têm nenhuma influência quando se trata de cefaleia do tipo tensão.

Referências à cefaleia do tipo tensão menstrual escasseiam na literatura e não aparecem quer na classificação quer no Apêndice da CIC-II, pelo que é imperativo a realização de estudos que possibilitem a determinação da prevalência real e caracterizem os mecanismos subjacentes afim de se tornar uma entidade reconhecida pela Classificação Internacional de Cefaleias.

### **Critérios de Diagnóstico**

A. Pelo menos 10 episódios que ocorrem em média < 1 dia por mês e cumprem os

critérios de B a D.

*Nota - No caso de ser episódica frequente: pelo menos 10 episódios que ocorrem  $\geq 1$  dia e  $< 15$  dias por mês, durante pelo menos 3 meses*

B. A cefaleia dura entre trinta minutos e sete dias.

C. Apresenta, pelo menos, duas das seguintes características:

1 - localização bilateral;

2 - carácter em pressão ou aperto (não pulsátil);

3 - intensidade ligeira a moderada;

4 - Não é agravada pela actividade física de rotina como caminhar e subir escadas.

D. Acompanha-se dos seguintes aspectos:

1 - Ausência de náuseas e/ou vômitos (pode haver anorexia);

2 - Nenhum, ou apenas um dos seguintes sintomas estão presentes: fotofobia ou fonofobia.

E. Não atribuída a outra alteração.

Tabela IX - Critérios de Diagnóstico para Cefaleia Tipo Tensão episódica pouco frequente da Classificação Internacional de Cefaleias - II

## Cefaleia em Salvas

Tem sido conhecida como uma patologia mais característica do sexo masculino, embora essa preponderância pareça ter vindo a decrescer em anos recentes (Manzoni, 1997).

Como na cefaleia tipo tensão, a literatura é muito escassa sobre a relação entre cefaleia em salvas e ciclo menstrual, contraceptivos orais, gravidez e menopausa.

Se Rozen (2007), por um lado, reportou um caso de uma paciente de 25 anos de idade que apenas desenvolvia cefaleia em salvas com a menstruação e van Vliet (2006), num ensaio com 196 mulheres, caracterizou um aumento da intensidade em 9% com o aparecimento do período menstrual, por outro lado, são frequentes os autores que defendem a pouca ou mesmo inexistente correlação entre hormonas e este tipo de cefaleia. Manzoni (1988) avaliou 82 pacientes com cefaleia em salvas e não observou qualquer influência da menstruação. Os estudos dos níveis hormonais são escassos, mas não foram encontradas alterações significativas dos níveis de estrogénio e progesterona. (Petzold, 2003).

<b>Critérios de Diagnóstico</b>
A - Pelo menos cinco crises preenchendo os critérios de B a D.
B - Dor de grande intensidade, unilateral, orbitária, supra-orbitária e/ou temporal, durando de 15 a 180 minutos, sem tratamento.
C - Acompanha-se de, pelo menos, um dos seguintes aspectos: 1 - hiperémia conjuntival e/ou lacrimejo, ipsilaterais; 2 - congestão nasal e/ou rinorreia ipsilaterais; 3 - edema palpebral ipsilateral; 4 - sudorese frontal e facial ipsilateral; 5 - miose e/ou ptose ipsilateral; 6 - sensação de inquietação.
D - As crises têm uma frequência de uma a cada dois dias e, no máximo, oito por dia.
E - Não atribuída a outra alteração.

Tabela X - Critérios de Diagnóstico para Cefaleia em Salvas da Classificação

Internacional de Cefaleias - II

## **Conclusões e Perspectivas Futuras**

A evidência epidemiológica, fisiopatológica e clínica, fundamenta-se em estudos publicados desde o início dos anos 70 e denota a ligação entre estrogénios e enxaquecas. Considera-se que a privação de estrogénios que ocorre antes do início da menstruação, conduz à perda do tonus serotoninérgico e altera o limiar da percepção da dor, seja um factor precipitante para as cefaleias que emergem neste período do ciclo menstrual

São vários os resultados (MacGregor, 1996) que sugerem que a enxaqueca pode ser prevenida por um patamar de estrogénios estáveis, quer se mantenham níveis altos estáticos (como na gravidez ou com suplementos de estrogénios) ou níveis baixos (como na menopausa natural ou induzida quimicamente).

Apesar de inúmeros trabalhos procurarem demonstrar a interferência das hormonas sexuais femininas, sobre o curso evolutivo da enxaqueca, pouco se tem escrito em relação à cefaleia do tipo tensão e, muito menos ainda, sobre a cefaleia em salvas. A CIC-II não constituirá assim a última palavra na classificação e diagnóstico de cefaleias. Será indubitavelmente alvo de uma revisão significativa enquanto novos estudos são aplicados. Deve ser encarada como um veículo para a investigação no campo das cefaleias à medida que a fisiopatologia subjacente a estas alterações se torna melhor compreendida.

Apesar dos progressos consideráveis na compreensão das cefaleias nas últimas décadas, são imprescindíveis mais estudos que respondam a algumas observações inexplicáveis. Porque é que apenas algumas mulheres sofrem de crises durante o período menstrual e outras não? Se a predisposição por causa de um baixo limiar à dor fosse a resposta, então porque é que nem todas as mulheres com síndrome pré-menstrual e cefaleias não menstruais não apresentariam uma associação com esta fase do ciclo?

No que se refere a perspectivas futuras de prevenção e tratamento, com os avanços no campo genético, as terapêuticas tendem a ser cada vez mais individualizadas, escolhendo-se o fármaco e a dose que melhor corresponda às características do indivíduo.

Algoritmos de tratamento objectivos e baseados na evidência são necessários para apoiar médicos de família, neurologistas e ginecologistas no tratamento desta patologia comum. Armados com este conhecimento, as mulheres e os seus médicos assistentes podem orientar esta situação muitas vezes incapacitante através de diagnóstico apropriado e regimes terapêuticos baseados na evidência.

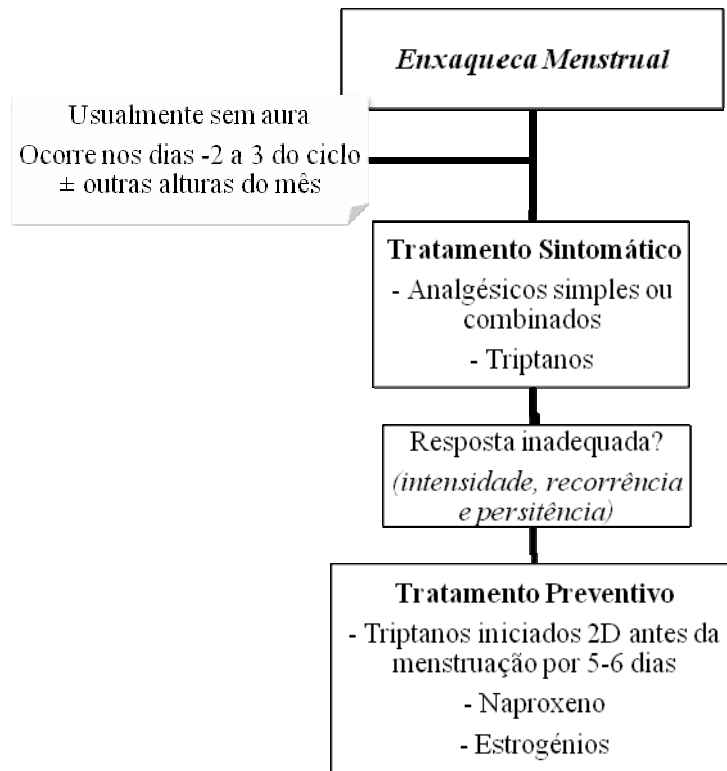


Figura 10 - Sugestão de algoritmo contendo características e estratégias de tratamento (adaptado de Brandes, 2006; Lay, 2007 & Tepper, 2006)

## Referências

1. Allais, G. & Benedetto, C. 2004. *Update on menstrual migraine: from clinical aspects to therapeutical strategies*; 25: S229-S231
2. Allais, G., et al. 2005. *Advanced strategy of short-term prophylaxis in menstrual migraine: state of the art and prospects*. *Neurological Sciences*; 26:125-129.
3. Amery, W.K. & Vandenberg, V. 1987. *What can precipitating factors teach us about the pathogenesis of migraine?* *Headache*; 27:146-150.
4. Arjona, A., et al. 2007. *Menstrual Tension-Type Headache: Evidence for its Existence*. *Headache*; 47:100-103.
5. Benedetto, C., et al. 1997. *Pathophysiological aspects of menstrual migraine*. *Cephalalgia*; 17(suppl 20):32-34.
6. Berek, J. S. 2002. *Novak's Gynecology*. Lippincott Williams & Wilkins. 13ª edição; pp. 152-169.
7. Bousser, M. et al. 2000. *Recommendations on the risk of ischaemic stroke associated with use of combined oral contraceptives and hormone replacement therapy in women with migraine*. *Cephalalgia*; 20: 155-156.
8. Brandes, J. L. 2006. *The Influence of Estrogen on Migraine - A Systematic Review*; vol 295, N15:p1824-1830.
9. *British Association for the Study of Headache - Management Guidelines*. 2004. [online]. [Acessado a 15 de Março de 2008]. Disponível na World Wide Web: [http://www.i-h-s.org/ihs\\_v2/natsocs/BASH\\_Guideline\\_PDF/5\\_2004\\_Migraine\\_Mag.pdf](http://www.i-h-s.org/ihs_v2/natsocs/BASH_Guideline_PDF/5_2004_Migraine_Mag.pdf)

10. Colson, N.J., et al. 2004. *The estrogen receptor 1 G594A polymorphism is associated with migraine susceptibility in two independent case/control groups.* Neurogenetics; 5:129-133.
11. Diamond, M. L., et al. 2008. *Characteristics of Migraine Attacks and Responses to Almotriptan Treatment: A Comparison of Menstrually Related and Nonmenstrually Related Migraines.* Headache; 48: 248-258.
12. Diener, H.C. & Limmroth, V. 2001. *Advances in the pharmacological treatment of migraine.* Expert Opinion on Investigational Drugs; 10:1831-1845.
13. Dowson, A.J. et al. 2005. *Disability associated with headaches occurring inside and outside the menstrual period in those with migraine: A general practice study.* Headache; 45:274-282.
14. Dowson, A.J., Massiou, H. & Aurora, S.K. 2005. *Managing migraine headaches experienced by patients who self-report with menstrually related migraine: a prospective, placebo-controlled study with oral sumatriptans.* The Journal of Headache and Pain; 6:81-87.
15. Dzoljic, E., et al. 2002. *Prevalence of menstrually related migraine and nonmigraine primary headache in female students of Belgrade University.* Headache;42:185-193.
16. Epstein, M.T., Hockaday, J.M. & Hockaday, T.D.R. 1975. *Migraine and reproductive hormones throughout the menstrual cycle.* Lancet; 1: 543-548.
17. Facchinetti, F., et al.1991. *Magnesium prophylaxis of menstrual migraine: effects on intracellular magnesium.* Headache; 31:298-301.

18. Facchinetti, F., *et al.* 1993. *The association of menstrual migraine with the premenstrual syndrome.* Cephalalgia; 13:422-425.
19. Facchinetti, F., *et al.* 1995. *The efficacy and safety of subcutaneous sumatriptan in the acute treatment of menstrual migraine: the Sumatriptan Menstrual Migraine study group.* Obstet Gynecol.; 86:911-916.
20. Facchinetti, F., *et al.* 2002. *Hormone Supplementation Differently Affects Migraine in Postmenopausal Women.* Headache; 42:924-929.
21. Fettes, I. 1999. *Migraine in the menopause.* Neurology; 53 (4 suppl 1): S29-S33.
22. Gallagher, R.M. 1989. *Menstrual migraine and intermittent ergon-ovine therapy.* Headache; 29:366-7.
23. Goldberg, J. *et al.* 2007. *Evaluation of an Electronic Diary as a Diagnostic Tool to Study Headache and Premenstrual Symptoms in Migraineurs.* Headache; 47: 384-396.
24. Granella, F., *et al.* 1993. *Migraine without aura and reproductive life events: a clinical epidemiological study in 1300 women.* Headache; 33:385-389.
25. Granella, F., *et al.* 2000. *Migraine with aura and reproductive life events: a case control study.* Cephalalgia; 20:701-707.
26. Granella, F., Allais, G. & Benedetto, C. 2003. *Cyclo-oxygenase-2 inhibitors as short-term prophylaxis of menstrually related migraine. A pilot study.* Cephalalgia; 23: 731 (Abstract).
27. Granella, F. *et al.* 2004. *Characteristics of menstrual and nonmenstrual attacks in women with menstrually related migraine referred to headache centers.* Cephalalgia; 24: 707-716.

28. Holroyd, K.A. 1993. *Psychological and behavioral techniques*. The Headache; pp. 515-20.
29. Hopkinson, H.E. 1995. *Treatment of cardiovascular diseases*. BMJ Publishing Group; 98.
30. <http://www.manualmerck.net/?url=/artigos/%3Fid%3D258%26cn%3D1613>, acessado pela última vez a 9 de Abril de 2008
31. International Headache Society Classification Subcommittee. 2004, *The International Classification of Headache Disorders*. 2ª edição. Cephalalgia; 24 (Suppl 1): 1-160.
32. Kudrow, L. 1975. *The relationship of headache frequency to hormone use in migraine*. Headache; 15:36-40.
33. Lay, C. L. & Payne, R. 2007. *Recognition and Treatment of Menstrual Migraine*. The Neurologist; 13:197-204.
34. Li, W., et al. 2001. *Sex steroid hormones exert biphasic effects on cytosolic magnesium ions in cerebral vascular smooth muscle cells: Possible relationships to migraine frequency in premenstrual syndromes and stroke incidence*. Brain Research Bulletin; 54(1):83-89.
35. Lichten, E. M., et al. 1995. *The use of leuprolide acetate in the diagnosis and treatment of menstrual migraine. The role of artificially induced menopause*. Headache; 6:313-317.
36. Lichten, E. M., et al. 1996. *The confirmation of a biochemical marker for women's hormonal migraine: the depo-oestradiol challenge test*. Headache; 36: 367-71.

37. Lignières, B. *et al.* 1986. *Prevention of menstrual migraine by percutaneous oestradiol.* BMJ; 293:1450.
38. Limmroth, V. 2002. *Pharmacological opportunities for acute migraine therapy.* 2nd Migraine Innovators Meeting; 3:15-17.
39. Linde, M. *et al.*, 2004. *Role of the needling per se in acupuncture as prophylaxis for menstruelle related migraine: a randomized placebo-controlled study.* Cephalalgia; 25:41-47.
40. Loder, E. & Silberstein, S. 1998. *Clinical efficacy of 2.5 and 5mg zolmitriptan in migraine associated with menses or in patients using non-progestogen oral contraceptives.* Neurology; 50[Suppl4]: A341 (Abstract S46).
41. Loder, E., *et al.* 2004. *Efficacy and tolerability of oral zolmitriptan in menstrually associated migraine: a randomized, prospective, parallel-group, double-blind, placebocontrolled study.* Headache; 44:120-130.
42. Loder, E., Buse, D.C. & Golub, J. R. 2005. *Headache and Combination Estrogen-Progestin Oral Contraceptives: Integrating Evidence, Guidelines and Clinical Practice.* Headache; 45:224-231.
43. Loder, E. 2005. *Menstrual migraine: clinical considerations in light of revised diagnostic criteria.* Neurologic Sciences; 26: S121-S124.
44. Loder, E., Rizzoli, P., & Golub, J. 2007. *Hormonal Management of Migraine Associated with Menses and the Menopause: A Clinical Review.* Headache; p: 329-340.
45. MacGregor, E.A. *et al.* 1990. *Migraine and Menstruation: a pilot study.* Cephalalgia; 10;305-310.

46. MacGregor, E.A. 1996. *“Menstrual” migraine: towards a definition*. Cephalalgia; 16: 11-21.
47. MacGregor, E.A. & Guillebaud, J. 1998. *Recommendations for clinical practice: Combined oral contraceptives, migraine and stroke*. British Journal Family Planning; 24: 53-60.
48. MacGregor, E.A. 2000. *Migraine associated with menstruation*. Functional Neurology; 15:143-153.
49. MacGregor, E.A. & Keywood, C. 2000. *Frovatriptan is effective in menstrually associated migraine*. Cephalalgia; 20:345 (Abstract).
50. MacGregor, E.A. & Hackshaw, A. 2002. *Prevention of migraine in the pill-free week of combined oral contraceptives using natural oestrogen supplements*. J Family Planning Reproduct Healthcare; 28: 27-31.
51. MacGregor, E.A. 2004. *Oestrogen and attacks of migraine with and without aura*. Lancet. Neurology; 3:354-361.
52. MacGregor, E.A. & Hackshaw, A. 2004. *Prevalance of migraine on each day of the natural menstrual cycle*. Neurology; 63:351-353.
53. MacGregor, E.A., et al. 2006. *Incidence of migraine relative to menstrual cycle phases of rising and falling estrogen*. Neurology; 67:2154-2158.
54. MacGregor, E.A., et al. 2006. *Prevention of menstrual attacks of migraine: a double-blind placebo-controlled crossover study*. Neurology; 67:2159–2163.
55. Maggioni, F. et al. 1997. *Headache during pregnancy*. Cephalalgia; 17:765-9.
56. Magos, A.L., Zilkha, K.J. & Studd, J.W. 1983. *Treatment of menstrual migraine by oestradiol implants*. Journal Neurol Neurosurg Psychiatry; 46:1044-6

57. Manzoni, G. C., *et al.* 1988. *Cluster headache in women: Clinical findings and relationship with reproductive life.* Cephalalgia; 8:37-44 (Abstract)
58. Manzoni, G. C., *et al.* 1997. *Male preponderance of cluster headache is progressively decreasing over the years.* Cephalalgia; 37: 588-589 (Abstract)
59. Marcus, D.A. 1995. *Interrelationships of neurochemical, oestrogen and recurring headache.* Pain; 62:129-139.
60. Marcus, D.A., Scharff, L., & Turk, D. 1999. *Longitudinal prospective study of headache during pregnancy and postpartum.* Headache; 39:625-632.
61. Martin, V.T. 2004. *Menstrual migraine: a review of prophylactic therapies.* Current Pain Headache Reports; 8:229-237.
62. Martin, V.T. & Behbehani, M. 2006. *Ovarian hormones and migraine headache: understanding mechanisms and pathogenesis-part I.* Headache; 46:3-23.
63. Martin, V.T. & Behbehani, M. 2006. *Ovarian hormones and migraine headache: understanding mechanisms and pathogenesis-part 2.* Headache; 46:365-86.
64. Martin, V.T., *et al.* 2006. *Symptoms of premenstrual syndrome and their association with migraine headache.* Headache; 46:125-137.
65. Massiou, H. *et al.* 2005. *Efficacy of oral naratriptan in the treatment of menstrually related migraine.* European Journal of Neurology; 12: 774-781.
66. Mattsson, P. 2003. *Hormonal factors in migraine: a population- based study of women aged 40 to 74 years.* Headache; 43:27-35.
67. Melchart, D. *et al.* 2002. *Acupuncture for idiopathic headache.* Cochrane Review. Issue 4. (Abstract)

68. Melis, P.M. *et al.* 1991. *Treatment of chronic tension-type headache with hypnotherapy: a single blind time controlled study.* Headache; 31 (10):686-9.
69. Misakian A. L. *et al.* 2003. *Postmenopausal hormone therapy and migraine headache.* Journal of Women's Health; 12: 1027-1036.
70. Moschiano, F., *et al.* 2005. *Naratriptan in the short-term prophylaxis of pure menstrual migraine.* Neurologic Sciences; 26(suppl 2):S162-S166.
71. Nappi, R. E. *et al.* 2001. *Course of primary headaches during hormone replacement therapy.* Maturitas; 38:157-163.
72. Nattero, G. *et al.* 1991. *Biological and clinical effects of naproxen sodium in patients with menstrual migraine.* Cephalalgia; 11 Suppl 11:201-2.
73. Neri, I., *et al.* 1993. *Characteristics of headache at menopause: a clinico-epidemiologic study.* Maturitas; 17:31-37.
74. Newman, L., Lipton, R. B. & Lay, C. L. 1998. *A pilot study of oral sumatriptan as intermittent prophylaxis of menstruation-related migraine.* Neurology; 51:307-309.
75. Newman, L., *et al.* 2001. *Naratriptan as short-term prophylaxis of menstrually associated migraine: a randomised, double blind placebo controlled study.* Headache; 41:248-256.
76. Palmeira, M. M. 1990. *Clínica da Cefaleia Tipo Tensão - Intervenção na Reunião de Cefaleias Crônicas em Clínica Geral.* Organização do Grupo de Estudos de Cefaleias; Edição dos Laboratórios Tecnifar.
77. Palmeira, M. M. 2005. *Enxaqueca - Tratamento.* Dor; 13: 22-24.
78. Petzold, G. C. 2003. *Cluster-like headache time-locked to the menstrual cycle.* Neurology; 60:1049.

79. Pradalier, A., Vincent, D., Beaulieu, P.H., Baudesson, G. & Launay, J.M. 1994. *Correlation between oestradiol plasma level and therapeutic effect on menstrual migraine - new advances in headache research*, 4th ed. London: Smith-Gordon; pp 129-32.
80. Puri, V., et al. 2005. *Ovarian esteroides regulate neuropeptides in the trigeminal ganglion*. *Neuropeptides*; 39:409-417.
81. Rasmussen, B. K. 1993. *Migraine and tension-tye headache in a general population: precipitating factors, female hormones, sleep pattern and relation to lifestyle*. *Pain*; 53:65-72.
82. Rozen, T. D. 2007. *Pure Menstrual Cluster Headache*. *Headache*; 47:1093-1102.
83. Salonen, R. & Saiers, J. 1999. *Sumatriptan is effective in the treatment of menstrual migraine: a review of prospective studies and retrospective analyses*. *Cephalalgia*; 19:16-19.
84. Sances, G., et al. 1990. *Naproxen sodium in menstrual migraine prophylaxis: a double blind placebo controlled study*. *Headache*; 30(11):705-709.
85. Sances, G., et al. 1991. *Ritanserlin in menstrual migraine and premenstrual complaints prophylaxis*. *Cephalalgia*; 11 Suppl 11:195-6.
86. Sances, G., et al. 2003. *Course of migraine during pregnancy and postpartum: a prospective study*. *Cephalalgia*; 23:197-205.
87. Schoonman, G.G., Wiendels, N.J. & Ferrari, M.D. 2004. *Acupunctuur bij de profylactische behandeling van migraine; voorlopig geen bewijs van effectiviteit [Still no proof of the efficacy of acupuncture in the prevention of migraine]*. *Ned Tijdschr Geneesk*; 148 (44): 2165-6. (Abstract)

88. Silberstein, S. D. 1991. *Review article: migraine and pregnancy*. *Headache*;31(6):372-4.
89. Silberstein, S. D. 1995. *Migraine and women - The link between headache and hormones*. *Postgraduate Medicine*; 97(4):147-153.
90. Silberstein, S.D. *et al.* 2000. *Rizatriptan in the treatment of menstrual migraine*. *Obstet Gynecol*; 96:237-242.
91. Silberstein, S.D., *et al.* 2004. *A randomized trial of frovatriptan for the intermittent prevention of menstrual migraine*. *Neurology*; 63:261-9.
92. Silva, W. F. 2003. *Cefaleias primárias e hormônios sexuais femininos*. *Migrâneas Cefaleias*; 6:4-8.
93. Solbach, M.P. & Waymer, R.S. 1993. *Treatment of menstruation-associated migraine headache with subcutaneous sumatriptan*. *Obstet Gynecol*; 82:769-772.
94. Somerville, B.W. 1971. *The role of progesterone in menstrual migraine*. *Neurology*; 21(8):853-859.
95. Somerville, B.W. 1972. *A study of migraine in pregnancy*. *Neurology*; 22:824-828.
96. Somerville, B.W. 1972. *The role of estradiol withdrawal in the etiology of menstrual migraine*. *Neurology*; 22(4):355-365.
97. Steiner, T.J., MacGregor, E.A. & Davies, P.T.G. 2007. *Guidelines for all healthcare professional in the diagnosis and management of migraine, tension-type, cluster and medication overuse headache*. [online] [Acessado a 23 de Março de 2008] Disponível na World Wide Web: <http://www.bash.org.uk>
98. Tepper, S. J. 2006. *Tailoring Management Strategies for the Patient with Menstrual Migraine: Focus on Prevention and Treatment*. *Headache*; 46 [Suppl2]:S61-S68.

99. Tuchman, M., Hee, A. & Emeribe, U. 2005. *Oral zolmitriptan 2,5 g demonstrates high efficacy and good tolerability in the prophylactic treatment of menstrual migraine headaches*. *Headache*; 45:771 (Abstract).
100. Van Vliet, J.A., *et al.* 2006. *Cluster Headache in women - relation with menstruation, use of oral contraceptives, pregnancy and menopause*. *Journal Neurology Neurosurgery Psychiatry*; 77:690-692.
101. Waters, W.E. & O'Connor, P.J. 1971. *Epidemiology of headache and migraine in women*. *Journal of Neurol Neurosurgery Psychiatry*; 34: 148-53.
102. Wall, V.R. 1992. *Breastfeeding and migraine headaches*. *J Hum Lact*; 8:209-212.
103. World Health Organization. 2000. *Improving access to quality care in family planning. Medical eligibility criteria for contraceptive use*. 2ª edição. Geneva: WHO.
104. Zacur, H. A. 2006. *Hormonal Changes Throughout Life in Women*. *Headache*; 46 [Suppl 2]: S49-S54.

## **Bibliografia**

1. Allais, G., *et al.* 2006. *Efficacy and tolerability of almotriptan versus zolmitriptan for the acute treatment of menstrual migraine*. *Neurologic Sciences*; 27: S193-S197.
2. Brandes, J. L. *et al.* 2007. *Open-Label, Long-Term Tolerability of Naratriptan for Short-Term Prevention of Menstrually Related Migraine*. *Headache*; 47:886-894.
3. Chan, W. 1983. *Prostaglandins and nonsteroidal anti-inflammatory drugs in dysmenorrhoea*. *Annual review of pharmacology and toxicology*; 23:131-149.

4. Couturier, E. G. M., *et al.* 2003. *Menstrual migraine in a representative Dutch population sample: prevalence, disability and treatment.* Cephalalgia; 23:302-308.
5. Fettes, I. 1998. *A enxaqueca menstrual: métodos de prevenção e controlo.* Posgraduate Medicine; 9(3):29.
6. Headache Classification Committee of the International Headache Society. 1988. *Diagnostic criteria for headache disorders, cranial neuralgias and facial pain.* Cephalalgia; 8 Suppl 7:20.
7. Kibler, J. L., *et al.* 2005. *Hormones, Menstrual Distress, and Migraine Across the Phases of the Menstrual Cycle.* Headache; 45:1181-1189.
8. Lundberg, P.O. 1986. *Endocrine Headaches.* Headache. Vol. 4 (48); p.431-440.
9. MacGregor, E. A. *et al.* 2005. *Predicting menstrual migraine with a home-use fertility monitor.* Neurology; 64; 561-563.
10. Machado, J., Barros, J., Palmeira, M. 2006. *Enxaqueca: fisiopatogenia, clínica e tratamento.* Revista Portuguesa de Clínica Geral; 22: 461-470.
11. Martin, V. T., Lee, J. & Behbehani, M.M. 2007. *Sensitization of the Trigeminal Sensory System During Different Stages of the Rat Estrous Cycle: Implications for Menstrual Migraine.* Headache; 47: 552-563.
12. Massiou, H. 1999. *Is menstrually associated migraine difficult to treat?* Cephalalgia; 19(Suppl.24): 13-8.
13. Miziara, L., *et al.* 2003. *Cefaléia Menstrual - Estudo semiológico de 100 casos.* Arquivos de Neuropsiquiatria; 61 (3-A): 596-600.
14. Pietrobon, D. 2005. *Migraine: New Molecular Mechanisms.* The Neuroscientist, Vol. 11, No. 4, 373-386.

15. Silberstein, S. D. & Merriam, G. R., 2000. *Physiology of the menstrual cycle*. Cephalalgia; 20:148-154.
16. Szekely, B., et al. 1989. *Prophylatic effects of naproxen sodium on perimenstrual headache: a double blind placebo controlled study*. Cephalalgia; 9 (Suppl10):452-3.
17. Somerville, B. W. 1975. *Estrogen-withdrawal migraine I. Duration of exposure required and attempted prophylaxis by premenstrual estrogen administration*. Neurology; 25:239-244.
18. Somerville, B. W. 1975. *Estrogen-withdrawal migraine II. Attempted prophylaxis by continuous estradiol administration*. Neurology; 25:245-250.
19. Teixeira M. J., Figueiró, J. A. B. 2001. *Dor: epidemiologia, fisiopatologia, avaliação, síndromes dolorosas e tratamento*. 1ª edição. São Paulo: Moreira Junior, p. 8-13.
20. Tepper S. J. 2006. *Tailoring Management Strategies for the Patient With Menstrual Migraine: Focus on Prevention and Treatment*. Headache; 46 [Suppl 2]: S61-S68.
21. Wang, S. et al. 2003. *Migraine Prevalence During Menopausal Transition*. Headache; 43:470-478.
22. Wöber, C., et al. 2006. *Trigger factors of migraine and tension-type headache: experience and knowledge of the patients*. Journal of Headache Pain; 7:188-195.

# Apêndice

## Fisiologia do Ciclo Menstrual

A regulação do ciclo menstrual resulta de uma complexa sequência de interações entre o hipotálamo, que segrega a hormona libertadora de gonadotrofinas (GnRH), a hipófise, que segrega hormona luteinizante (LH) e folículo-estimulante (FSH), os ovários responsáveis pela produção de estrogénios e progesterona, e o endométrio.

O ciclo menstrual é convencionalmente representado como o período compreendido entre o primeiro dia do fluxo e o último dia que precede a menstruação seguinte, podendo ser teoricamente dividido em 3 fases: fase folicular ou proliferativa; ovulação; fase luteínica ou secretora.

No início de cada ciclo (fase folicular ou proliferativa), sob o controlo da norepinefrina (NE), da serotonina, CRH (hormona libertadora de corticotropina), dos opióides, e de outros neurotransmissores, o hipotálamo segrega GnRH, de um modo pulsátil, que lança na circulação portal hipofisária onde estimula a libertação de FSH. Esta tem como alvo os ovários, promovendo o crescimento folicular. Os folículos em desenvolvimento produzem estrogénios que, se por um lado, frenam a hipófise para reduzir a secreção de FSH, por outro, quando alcançam um nível plasmático crítico - 200 pg/ml por mais de 48 horas - proporcionam um *feedback* positivo para a secreção de LH. (Berek, 2002)

Muitos dos folículos ováricos tornam-se atresícos, mas 1 a 2 maduram com duas camadas de tecido esteroideogénico em crescimento progressivo: a camada das células granulosas envolvida pelas células teca. A camada interior, a granulosa, responde ao FSH e aromatisa os androgénios em estrogénios, enquanto a camada exterior, teca, responde ao LH e conduz à síntese esteróide do colesterol produzindo progesterona e androgénio.

A ovulação tem lugar quando um pico de LH, responsável por um aumento nas concentrações locais de prostaglandinas e enzimas proteolíticas na parede folicular causa a sua ruptura.

A fase luteínica ou secretora é o tempo compreendido entre a ovulação e a menstruação. Em contraste com a variabilidade possível na duração da fase folicular, este período consistentemente dura cerca de 14 dias.

A ovulação liberta o ovócito e o cúmulo da camada das células granulosas, possibilitando a reorganização das restantes células teca e granulosas no corpo lúteo secretor de progesterona. Esta hormona tem como alvo *major* dois órgãos: o hipotálamo, onde a frequência dos pulsos de GnRH é progressivamente reduzida e onde a temperatura é elevada em cerca de meio grau centígrado, e o útero, que responde aos estrogénios e à progesterona. Adicionalmente, estrogénios e inibina A são produzidos em quantidades significativas.

As alterações hormonais da fase secretora são caracterizadas por uma série de interações de *feedback negativo* que conduzem à regressão do corpo lúteo na ausência de gravidez. As hormonas esteróides - progesterona e estrogénio - por efeito central causam decréscimo na secreção de FSH e LH. De uma forma similar, a secreção luteínica de inibina também potencia a privação estrogénica.

A manutenção da função normal do corpo lúteo depende de uma produção contínua de LH. Na ausência desta estimulação, irá invariavelmente regredir após 12 a 16 dias com redução dos níveis de estrogénio e progesterona. Este facto, por sua vez, remove a secreção central na secreção de GnRH e permite que os níveis de FSH e LH se voltem a elevar e a recrutar outro conjunto de folículos ováricos.

Os estrogénios foliculares estimulam o crescimento do endométrio, enquanto a progesterona causa secreção de muco, de proteínas específicas, e de substâncias vasoactivas (nomeadamente péptidos e prostaglandinas), pelo que a sua descida propicia vasoespasmo e o aparecimento do fluxo menstrual.

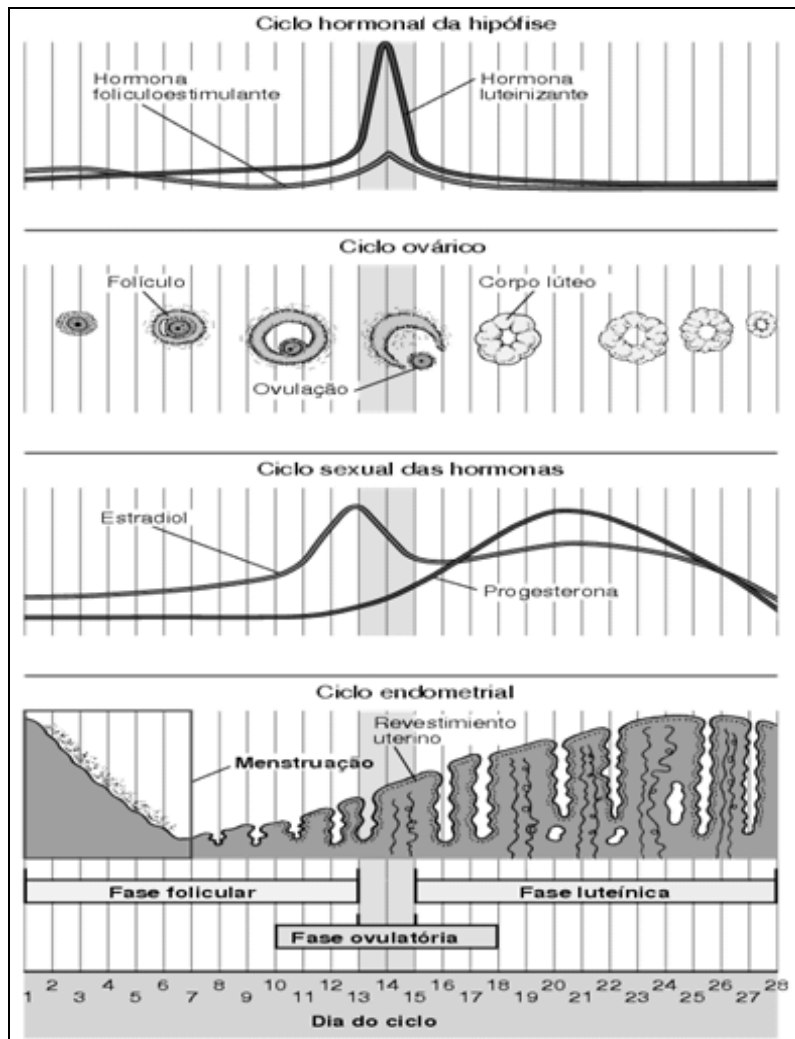


Figura 11 - Ciclo Menstrual em

<http://www.manualmerck.net/?url=/artigos/%3Fid%3D258%26cn%3D1613>

## **Lista de Abreviaturas**

**AINES:** anti-inflamatórios não esteróides

**BASH:** associação britânica de estudo das cefaleias

**CIC-I:** classificação internacional de cefaleias - 1ª edição

**CIC-II:** classificação internacional de cefaleias - 2ª edição

**CID-10NA:** classificação internacional das doenças - 10ª edição

**COC's:** contraceptivos orais combinados

**EM:** enxaqueca menstrual

**FSH:** hormona folículo-estimulante

**GnRH:** hormona libertadora das gonadotrofinas

**IHS:** International Headache Society

**LH:** hormona luteinizante

**NE:** norepinefrina

**OMS:** Organização Mundial de Saúde

**TSH:** terapêutica de substituição hormonal