
Fisiopatologia da enxaqueca Physiopathology of migraine

SIBELLI MASSARENTI NORONHA¹
GISELE LOPES BERTOLINI²

RESUMO: A enxaqueca ou migrânea constitui uma das formas de cefaléia mais freqüentes na população. Apresenta grande impacto econômico, social, físico e mental, visto que as crises incapacitam o paciente para as atividades habituais. Apesar dos efeitos negativos sobre a qualidade de vida dos portadores, a maioria destes continua a fazer uso abusivo de medicação analgésica, facilitando a transformação desta para cefaléia crônica diária. Neste caso, sem tratamento adequado, quantidades cada vez maiores de analgésicos vão se tornando necessárias para se obter a mesma eficácia inicial, expondo esses indivíduos a efeitos adversos potenciais. Nesse sentido, desenvolveu-se um trabalho com o objetivo de analisar a patogenia da enxaqueca. Para tanto, os seguintes aspectos foram abordados: definição de enxaqueca; tipos de enxaqueca; fatores desencadeantes das crises de enxaqueca; causas fisiológicas da doença; principais sinais e sintomas da doença; relação entre enxaqueca e depressão; e enxaqueca transformada em cefaléia crônica diária. Todo o trabalho foi realizado através de pesquisas de referências sobre o assunto em questão, utilizando como fontes de estudo livros, periódicos e *internet*.

Palavras-chave: Cefaléia. Enxaqueca. Fisiopatologia.

ABSTRACT: The hemicrania or migraine constitutes one in the more frequent headache ways in the population. It presents great economical, social, physical and mental impact, because the crises disable the patient

¹Discente do Curso de Farmácia da UNINGÁ.

²Docente dos Cursos de Farmácia e Medicina da UNINGÁ, e Doutora em Ciências, área de Fisiologia Humana, pela USP-SP – Av. Colombo, 9727, Cep 87070-810, Maringá-PR, e-mail: farmacia@uninga.br

for the habitual activities. In spite of the negative effects about the quality of life of the bearers, most of these continue to do abusive use of analgesic medication, facilitating the transformation of this for daily chronic headache. In this case, without appropriate treatment, larger amounts of analgesics is becoming necessary to obtain the same initial effectiveness, exposing those individuals to potential adverse effects. In that sense, grew a work with the objective to analyze the pathogenesis of the migraine. Therefore, the following points were addressed: definition of migraine; types of migraine; factors triggering the crisis of migraine; physiological causes of the disease; main signs and symptoms of the disease; relationship between migraine and depression, and migraine transformed into daily chronic headache. All the work was realized through researches of references on the subject in question, using as sources of study books, newspapers and internet.

Key-words: Headache. Migraine. Physiopathology.

INTRODUÇÃO

A cefaléia é uma das dores crônicas mais freqüentes e experiência humana quase universal. A cefaléia é um sintoma extremamente freqüente na população geral, chegando a ser raro encontrar um indivíduo que nunca tenha experimentado uma crise sequer de cefaléia em toda sua vida (SPECIALI, 2006).

Existem, fundamentalmente, dois tipos de cefaléia: as primárias, nas quais não se demonstra nenhum tipo de fator orgânico determinante, e as secundárias ou sintomáticas, que são devido a alguma causa conhecida, como trauma no crânio, infecções sistêmicas e do sistema nervoso, doenças vasculares cerebrais, tumores cerebrais, entre outras (ANDRADE; PERES; ZUKERMAN, 2003).

As cefaléias primárias correspondem aos primeiros quatro grupos da classificação da Sociedade Internacional de Cefaléia: 1-enxaqueca; 2-cefaléia do tipo tensional; 3-cefaléia em salvas e hemicrânia paroxística crônica; 4-miscelânea de cefaléias não associadas com lesão estrutural (KAUP; PERES; ZUKERMAN, 1999). Destas, a mais estudada sob o ponto de vista epidemiológico, é a migrânea ou enxaqueca.

A enxaqueca constitui uma das formas mais comuns de cefaléia primária, com prevalência estimada em torno de 12% da população, tendo atingido 34 milhões de brasileiros em 2006 e sendo sua prevalência três vezes maior em mulheres.

Esta incapacidade psicológica e funcional persiste não apenas durante a crise, mas também nos períodos entre crises, pois é determinada pela preocupação de não saber quando ocorrerá a crise seguinte (CORRÊA et al., 2006; PFIZER, *online*, 2006). Devido a isso, estudos epidemiológicos têm revelado que transtornos psiquiátricos, especialmente a depressão e ansiedade, ocorrem com maior frequência entre pacientes com enxaqueca.

A depressão maior atinge 30% ou mais da população geral, isto é, migranosos possuem risco três vezes maior de sofrer de depressão do que pacientes sem cefaléia (CORRÊA et al., 2006). Isso se deve em parte ao fato de que grande parte dos portadores de enxaqueca, em virtude de suas crises freqüentes, acabam fazendo uso abusivo de medicação analgésica, levando ao surgimento de cefaléias crônicas diárias. Estes medicamentos, tomados em demasia, também podem ser responsáveis em médio prazo por efeitos colaterais graves nos sistemas renal e hepático.

O objetivo geral deste trabalho foi analisar a patogenia da enxaqueca, enquanto que os objetivos específicos foram: pesquisar fisiologicamente a definição de enxaqueca; estudar os tipos de enxaqueca; analisar os fatores desencadeantes das crises de enxaqueca; pesquisar quais as causas fisiológicas da doença; apresentar os principais sinais e sintomas da doença; compreender a relação entre enxaqueca e depressão; e pesquisar a enxaqueca transformada em cefaléia crônica diária. Portanto, todo este estudo desenvolveu-se através de pesquisas de referências sobre o assunto a ser estudado através de livros, periódicos e *internet*. Assim sendo, primeiramente, foi realizado levantamento bibliográfico sobre o assunto abordado, em seguida, foram selecionadas partes de obras importantes, e após se procedeu à organização lógica do assunto e à redação do texto.

REVISÃO DE LITERATURA

CEFALÉIAS

Estruturas da cabeça sensíveis à dor

Segundo Peroutka e Raskin (2002), a dor pode resultar de uma lesão tecidual que resulta na estimulação dos nociceptores periféricos em um sistema nervoso íntegro e também de uma lesão ou ativação anormal de vias sensíveis à dor no sistema nervoso periférico ou central. A cefaléia pode originar-se de um desses mecanismos ou de ambos. Proporcionalmente, poucas estruturas cranianas são sensíveis à dor: o

couro cabeludo, a artéria meníngea média, os seios durais, a foice do cérebro e os segmentos proximais das grandes artérias da pia mãe. Já o epêndima ventricular, o plexo coróide, as veias da pia-mãe e grande parte do parênquima cerebral não são sensíveis à dor. Embora a maior parte do cérebro seja insensível a sondas de eletrodos, um local no mesencéfalo é uma possível fonte de produção de cefaléia.

Ainda de acordo com os mesmos autores, a cefaléia se manifesta em consequência de distensão, tração ou dilatação das artérias intracranianas ou extracranianas; compressão, tração ou inflamação de nervos cranianos e espinhais; espasmo, inflamação ou traumatismo dos músculos cranianos e cervicais; irritação das meninges e hipertensão intracraniana; ou outros mecanismos possíveis.

Dessa forma, existem as cefaléias de origem intracraniana, resultantes de estímulos dolorosos que surgem dentro do crânio, como cefaléia da enxaqueca, da meningite e cefaléia alcoólica, e as extracranianas, causadas por dor que surge fora da caixa craniana, podendo ser resultantes de espasmo muscular, irritação das estruturas nasais ou por distúrbios oculares (GUYTON; HALL, 1998).

Nomenclatura e classificação das cefaléias

De acordo com Speciali (2006), as cefaléias representam uma queixa freqüente na prática médica e podem ser classificadas de várias formas:

Segundo a etiologia: (A) Cefaléias primárias: esse grupo refere-se às cefaléias que ocorrem sem etiologia demonstrável por exames clínicos ou laboratoriais. São apresentadas em quatro grupos principais: enxaqueca ou migrânea, cefaléia do tipo tensional, cefaléias em salvas e outras cefaléias primárias (SPECIALI, 2006); (B) Cefaléias secundárias: constituem cefaléias decorrentes de doenças demonstráveis pelos exames clínico ou laboratorial, e englobam vários tipos de cefaléias, que podem estar associadas às infecções sistêmicas, disfunções endócrinas, intoxicações, meningites, encefalites, hemorragia cerebral, tumores cerebrais entre outras (SPECIALI, 2006).

Segundo a instalação da dor: (A) Cefaléias explosivas: surgem rapidamente, em segundos, atingindo intensidade máxima instantaneamente. Esta instalação sugere a ruptura de um aneurisma arterial intracraniano ou de outras disfunções vasculares. Contudo, existem tipos benignos de cefaléia que podem surgir dessa forma, como a cefaléia orgástica e a enxaqueca explosiva. Em ambas a dor é de início súbito e intenso, como uma “explosão”; (B) Cefaléias agudas: atingem

sua máxima intensidade em minutos ou poucas horas. As cefaléias agudas emergentes, isto é, que surgem pela primeira vez, geralmente, são secundárias e as recorrentes, primárias. A enxaqueca e a cefaléia tensional são exemplos de cefaléia aguda recorrente e as cefaléias associadas às meningites, sinusites agudas constituem exemplos de agudas emergentes; (C) Cefaléias subagudas: são aquelas que desenvolvem-se gradualmente, atingindo seu ápice em dias ou poucos meses (até três meses), sendo mais frequentes nas cefaléias secundárias desenvolvidas por processos tumorais intracranianos, como hematomas subdurais, meningites crônicas (fungo, tuberculose), além de hipertensão intracraniana benigna e crise hipertensiva; (D) Cefaléias crônicas: persistem por meses ou anos e podem ser progressivas ou não progressivas. Geralmente, as não progressivas são primárias, podendo ser recorrentes, como na enxaqueca, ou persistentes, onde as cefaléias surgem quase ou todos os dias (SPECIALI, 2006).

Segundo a Sociedade Internacional de Cefaléia, até alguns anos atrás, a nomenclatura e a classificação das cefaléias não eram uniformes, dificultando a comparação de resultados entre os centros de pesquisa e levando a discordância no modo como autores e médicos de várias partes do mundo abordavam, denominavam e tratavam esses pacientes. Isso foi minimizado com a publicação, em 1988, da primeira versão da atual Classificação Internacional de Cefaléias (revista e republicada em 2004) que todo médico deve conhecer e que permite o diagnóstico da maior parte das cefaléias existentes (KRYMCHANTOWSKI; SILVA JÚNIOR, 2005; SPECIALI, 2006). Conforme Carvalho (2003), essa classificação baseou-se em aspectos clínicos, fisiopatológicos e etiopatogênicos e tem sido aceita em nível mundial.

Principais itens da Classificação e Critérios Diagnósticos das Cefaléias, Neuralgias Cranianas e Dor Facial:

- *Cefaléias primárias*: Enxaqueca (ou migrânea); Cefaléia do tipo tensional; Cefaléias em salvas e hemicrânia paroxística crônica; Cefaléias diversas não associadas a lesões estruturais.
- *Cefaléias secundárias ou sintomáticas*: Cefaléia associada a trauma de crânio; Cefaléia associada a doenças vasculares; Cefaléia associada a outros distúrbios intracranianos não vasculares; Cefaléia associada a substâncias ou a sua retirada; Cefaléia associada à infecção não cefálica; Cefaléia associada a distúrbio metabólico; Cefaléia ou dor facial associada a distúrbio do crânio, pescoço, olhos, orelhas, seios paranasais, dentes ou a outras estruturas faciais ou cranianas.

- *Neuralgias*: Neuralgias cranianas, dor de tronco nervoso e dor de deaferentação; Cefaléia não classificável (CARVALHO, 2003).

Avaliação inicial das cefaléias e diagnóstico

Para Krymchantowski e Silva Júnior (2005), o diagnóstico das cefaléias deve incluir anamnese e avaliação clínica criteriosas, não sendo possível realizá-lo de forma satisfatória em consultas de curta duração. Embora grande parte dos pacientes que procuram ajuda médica apresentem algum tipo primário de dor, existem sinais de alerta para que se suspeite da etiologia secundária de uma cefaléia. A presença de um ou mais dentre estes sinais demanda imediato encaminhamento do paciente ao neurologista e a possível realização de exames complementares para a obtenção de um diagnóstico correto. Estes exames dizem respeito à eletroencefalograma, raios X de crânio ou de seios paranasais, tomografia computadorizada de crânio e ressonância nuclear magnética.

Sinais de alarme no diagnóstico das cefaléias: Cefaléia que se inicia após os 50 anos; Cefaléia de início súbito; Cefaléia com características progressivas (intensidade, frequência, duração); Cefaléia de início recente em paciente com neoplasia ou HIV; Cefaléia com doença sistêmica (febre, rigidez de nuca, rash cutâneo); Cefaléia com sinais neurológicos focais (diplopia, hemiparesia, alterações na fundoscopia); Cefaléia associada a edema de papila.

Como a maioria dos pacientes apresenta uma cefaléia primária, o diagnóstico pode e deve ser realizado clinicamente, sendo solicitado os exames complementares apenas na presença de exame clínico anormal (KRYMCHANTOWSKI; SILVA JÚNIOR, 2005).

ENXAQUECA

Uma das formas de cefaléias primárias com alta prevalência na população é a enxaqueca. Estima-se que essa síndrome acometa aproximadamente 12% da população, sendo mais freqüente em mulheres do que em homens. É responsável por significativa diminuição da qualidade de vida, interferindo grandemente nas atividades profissionais, escolares e sociais dos seus portadores (CORRÊA et al., 2006).

A enxaqueca ou migrânea pode ser definida como uma síndrome neurovascular, que se manifesta por episódios recorrentes de cefaléia uni ou bilaterais, em geral, com caráter pulsátil e com intensidade moderada a intensa. As crises, na maioria dos casos, estão associadas a sintomas como náuseas, vômitos, foto e fonofobia e/ou sintomas de disfunção

neurológica, denominados de aura (ANDRADE; PERES; ZUKERMAN, 2003).

Fisiopatologia da enxaqueca

Base genética

De acordo com Peroutka e Raskin (2002), a enxaqueca possui uma predisposição genética definida. Foram identificadas mutações específicas que resultam em causas raras de cefaléia vascular. A Síndrome MELAS, por exemplo, consiste em uma encefalomiopatia mitocondrial, acidose láctica e episódios semelhantes a acidentes vasculares cerebrais. Esta síndrome é causada por uma mutação no ponto A até G do gene mitocondrial, sendo que só as mães transmitem a doença e todos os filhos são afetados. De acordo com o autor, a enxaqueca hemiplégica familiar (EHF) é outra manifestação ligada a uma alteração na região do DNA do cromossomo 19. Cerca de 50% dos casos parecem ser causados por mutações no gene CACNL1A4, situado no cromossomo 19, que codifica uma subunidade do canal de cálcio tipo P/Q, expressa apenas no Sistema Nervoso Central. A função desse gene permanece desconhecida, mas é provável que possa desempenhar um papel na liberação de neurotransmissores induzida por cálcio e/ou na contração do músculo liso.

A EHF caracteriza-se por episódios de hemiparesia ou hemiplegia, hemianestesia, distúrbios dos campos visuais, disfasia e graus variáveis de sonolência, confusão e/ou coma durante a fase de aura da enxaqueca. Estes sintomas são seguidos de cefaléia e podem persistir por vários dias, mas tipicamente duram apenas trinta a sessenta minutos (PEROUTKA; RASKIN, 2002).

Num estudo de associação genética, foi identificado que o polimorfismo NcoI no gene que codifica o receptor de dopamina D2 (DRD2) estava excessivamente representado em um grupo de pacientes com enxaqueca com aura, em comparação com um grupo de controle sem enxaqueca, sugerindo que a ocorrência de variações na regulação e/ou função dos receptores de dopamina pode alterar a susceptibilidade à enxaqueca. Entretanto, como nem todos os indivíduos com certos genótipos DRD2 padecem de enxaqueca com aura, outros genes ou fatores devem estar envolvidos. Dessa forma, a enxaqueca provavelmente é um distúrbio complexo com heterogeneidade genética e forte componente ambiental (PEROUTKA; RASKIN, 2002).

Para Cente-Centro de Estudos em Neurociências e tratamento de enxaqueca (*online*, 2007), os fatores exógenos ou ambientais podem atuar

como desencadeantes da crise. Assim, a enxaqueca engloba dois fatores: o endógeno (genético) e o exógeno (ambiental).

Teoria vascular

Graham e Wolff (1938 apud CENTE, *online*, 2007) divulgaram a idéia de que os sintomas neurológicos que precedem à crise migranosa com aura seriam produzidos por um fenômeno de vasoconstrição e que uma vasodilatação subsequente causaria dor. No mesmo sentido, Peroutka e Raskin (2002) relatam que durante muitos anos defendeu-se o conceito de que a fase de cefaléia das crises de enxaqueca era causada por vasodilatação extracraniana e que sintomas neurológicos eram produzidos por vasoconstrição intracraniana.

Em estudos do fluxo sanguíneo cerebral foi possível observar que, em pacientes com enxaqueca clássica, ocorre hipoperfusão cortical moderada durante os episódios, que começa no córtex visual e propaga-se para frente. A redução do fluxo sanguíneo é em média de 25 a 30% e progride anteriormente para as artérias cerebrais.

Porém, para esses autores, a redução do fluxo sanguíneo que é observada não parece significativa o suficiente para causar sintomas neurológicos focais; além disso, o aumento do fluxo sanguíneo em si não é doloroso, e a vasodilatação por si só não pode ser responsável pelo edema local e pela hipersensibilidade focal observados com frequência em indivíduos com enxaqueca. Todavia, é evidente que o fluxo sanguíneo cerebral está alterado em certas crises de enxaqueca, podendo essas alterações explicar parte, mas não claramente, a síndrome clínica da enxaqueca (PEROUTKA; RASKIN, 2002).

Teoria neuronal ou depressão alastrante

Nessa teoria, a aura migranosa é relacionada a uma diminuição do fluxo sanguíneo cerebral, que se inicia no pólo posterior de cérebro, por vezes envolvendo todo o hemisfério cerebral, não respeitando os territórios vasculares. Com isso, tornava-se pouco provável a teoria da vasoconstrição (CENTE, *online*, 2007).

Em 1944, o fisiologista brasileiro Leão (apud CENTE, *online*, 2007) descreveu o fenômeno que se tornou conhecido como “depressão alastrante”, o qual detectou ocorrência de depressão da atividade elétrica que propagava pelo córtex em todas as direções ao estimular eletrofisiologicamente o córtex de coelhos. A velocidade de propagação desses eventos assemelhava-se àquela descrita pelo psicólogo KS Lashley, em 1941, quando registrou sua própria aura visual (CENTE, *online*, 2007).

Peroutka e Raskin (2002) afirmam que mais recentemente, em estudos da enxaqueca com tomografia com emissão de pósitrons, foram observadas alterações no córtex e no tronco encefálico. Dessa forma, a existência de um “gerador no tronco encefálico” específico para a enxaqueca continua sendo uma possibilidade para a base fisiopatológica da enxaqueca.

Sistema trigeminovascular

Segundo Peroutka e Raskin (2002), a ativação das células no núcleo caudal do trigêmeo no bulbo, que se refere a um centro de processamento da dor para a região da face e cabeça, resulta na liberação de neuropeptídios vasoativos, incluindo a substância P e o peptídeo relacionado com o gene da calcitonina (CGRP) nas terminações vasculares do nervo trigêmeo. Acredita-se que esses neurotransmissores peptídicos induzem uma inflamação estéril, que ativa os nociceptores do trigêmeo, localizados na parede dos vasos, contribuindo ainda mais para a produção da dor e proporcionando o aumento da permeabilidade vascular, bem como extravasamento plasmático para a adventícia do vaso (CENTE, *online*, 2007).

Serotonina ou 5-hidroxitriptamina

Sicuteri (1961 apud CENTE, *online*, 2007), demonstrou que durante a crise de enxaqueca ocorre uma diminuição de serotonina plasmática, e que seu catabólito, o ácido 5-hidróxi-indolacético (5-HIAA), encontra-se aumentado na urina. Nesta época, já se tinha conhecimento de que a serotonina intravenosa tinha o efeito de abortar a crise migranosa, que este mediador apresentava ação constritiva nos vasos sanguíneos e que os agentes anti-enxaqueca metissergida e ergotamina também possuíam ação vasoconstritora.

A partir destes eventos, os mesmos autores descobriram um receptor serotoninérgico semelhante em veia safena canina. Logo em seguida, desenvolveram um agonista específico para este receptor, o sumatriptano (1988), que se mostrou muito eficaz e representou um grande avanço no tratamento das crises de enxaqueca (MAYER; SANDERS-BUSH, 2003; CENTE, *online*, 2007).

Dopamina

Na opinião de Peroutka; Raskin (2002), a dopamina desempenha um papel na fisiopatologia de certos subtipos de enxaqueca, pois a maioria dos sintomas dessa síndrome pode ser induzida por estimulação dopaminérgica. Além disso, há uma hipersensibilidade dos receptores da dopamina nos indivíduos que sofrem de enxaqueca, conforme

demonstrado por estudos que resultaram na indução do bocejo, náusea, vômitos, hipotensão e outros sintomas da crise migranosa devido à administração de agonistas dopaminérgicos, em doses que não afetam indivíduos sem enxaqueca. Diferentemente, os antagonistas da dopamina são agentes terapêuticos eficazes na enxaqueca, principalmente quando administrados por via parenteral e concomitantemente com outros agentes anti-enxaqueca.

Sistema nervoso simpático

Em indivíduos com enxaqueca, ocorrem alterações bioquímicas no sistema nervoso simpático antes, durante e entre as crises. Os fatores que ativam o sistema nervoso simpático são desencadeantes da enxaqueca como, por exemplo, certas alterações ambientais que podem ser estresse, desvios hormonais, sono, entre outros e também por agentes que causam liberação e depleção secundária de catecolaminas periféricas, incluindo a tiramina, feniletilamina, fenfluramina e reserpina (PEROUTKA; RASKIN, 2002).

Classificação da enxaqueca, segundo Sociedade Internacional de Cefaléia

Enxaqueca com aura

A enxaqueca com aura, antigamente chamada enxaqueca clássica, é menos freqüente e representa aproximadamente vinte por cento das formas clínicas (SPECIALI, 2006). Essa forma apresenta sintomas decorrentes da disfunção no córtex cerebral ou tronco encefálico - aura - que se desenvolvem de forma gradual em cinco a vinte minutos e desaparecem completamente em menos de sessenta minutos. Concomitantemente ou dentro de uma hora, surge a fase álgica – cefaléia (KAUP; PERES; ZUKERMAN, 1999; ANDRADE; PERES; ZUKERMAN, 2003).

Existem vários tipos de aura, sendo a visual a mais freqüente, aparecendo escotomas (área, dentro do campo visual, em que a visão está prejudicada), cintilações (brilho trepidante e/ou intenso), hemianopsia (deficiência em metade dos campos visuais). Além dessa, podem ocorrer também auras motoras, que determinam hemiplegias (paralisia de um dos lados do corpo) transitórias, e as sensitivas, mais raras, que ocasionam hemiparestesias (fraqueza muscular que incide apenas em uma das metades do corpo) e alterações na fala, eventualmente (ANDRADE; PERES; ZUKERMAN, 2003).

Segundo Peroutka e Raskin (2002), cerca de dez por cento dos enxaquecosos com aura desenvolvem uma síndrome altamente típica; em

geral, começa com um pequeno escotoma próximo do centro, que se expande lentamente, assumindo a forma de “C”. Aparecem pontos luminosos semelhantes a “*flashes*”, que brilham e piscam, tornando-se coloridos à medida que o escotoma cintilante (mancha brilhante que se move dentro do campo visual) se expande e se desloca para a periferia, desaparecendo no horizonte da visão periférica. Esse fenômeno é comumente denominado *espectro de fortificação*, visto que as bordas do “C” da alucinação pareciam “uma cidade fortificada com bastiões ao seu redor”, e o termo “espectro” é utilizado no sentido de aparição.

Esta forma clínica pode ser subdividida em: Enxaqueca com aura típica; Enxaqueca com aura prolongada, quando a mesma permanece por mais de sessenta minutos; Enxaqueca hemiplégica familiar: refere-se à única das cefaléias primárias a apresentar mutações genéticas, na qual é perceptível uma herança autossômica dominante. Nesta, ocorrem paralisia de um dos lados do corpo acompanhando a cefaléia; Enxaqueca basilar: os sintomas de aura são associados à disfunção do tronco cerebral ou da área cortical occipital. O quadro clínico inclui auras como vertigens, zumbido, diplopia (visão dupla de um objeto), ataxia (incapacidade da coordenação dos movimentos musculares voluntários), paresias (paralisia incompleta) e parestesias (distúrbios em que o paciente acusa sensações anormais como, por exemplo, formigamento, não causadas por estímulo exterior ao corpo) bilaterais ou alternantes e, por vezes, comprometimento da consciência. Raras vezes pode ocorrer confusão durando horas ou mesmo um dia, principalmente em jovens. Outras vezes, um estado de estupor e mesmo coma durando alguns dias já foram descritos sob o nome de estupor enxaquecoso; Enxaqueca com aura e sem cefaléia: geralmente ocorre em pacientes portadores de enxaqueca com aura e conforme os anos vão passando, a cefaléia deixa de aparecer restando somente alguns sinais da aura; Enxaqueca com aura de início agudo: neste caso, é mais difícil seu diagnóstico, pois pode tratar-se de crises de isquemia cerebral transitória. A aura aparece em curto período, sendo, em média, até quatro minutos (KAUP; PERES; ZUKERMAN, 1999; ANDRADE; PERES; ZUKERMAN, 2003).

Enxaqueca sem aura

A enxaqueca sem aura, anteriormente denominada de enxaqueca comum, acomete a grande maioria dos enxaquecosos, representando assim, a forma mais freqüente na prática clínica. Nela ocorrem crises de cefaléia sem aura, recorrentes, com duração de quatro a setenta e duas horas. A cefaléia, em geral, é unilateral, pulsátil, moderada a intensa em

intensidade, sendo exacerbada pelas atividades físicas de rotina e associada a náuseas, vômitos, fotofobia e fonofobia (KAUP; PERES; ZUKERMAN, 1999; PEROUTKA; RASKIN, 2002).

Para identificar uma crise enxaquecosa, é necessária a presença de pelo menos uma das manifestações associadas, sendo que o diagnóstico exige que o paciente tenha, no mínimo, cinco crises que preencham os critérios considerados (MATTOS, 2002).

Enxaqueca oftalmoplégica

Os quadros de cefaléia se associam a paresia (paralisia incompleta) de um ou mais dos nervos oculomotores, sem ocorrer lesão intracraniana. Pode haver cefaléia acompanhada de visão dupla, sendo prolongada por vários dias (KAUP; PERES; ZUKERMAN, 1999).

Enxaqueca retiniana

Essa forma de enxaqueca é rara e se exterioriza por escotomas ou amaurose monocular transitória, ou seja, cegueira ocasionada por doença do nervo óptico da retina, durando menos de uma hora e associada à cefaléia (KAUP; PERES; ZUKERMAN, 1999).

Síndrome periódica da infância que pode ser precursora ou associada à enxaqueca

São manifestações recorrentes como vômitos cíclicos, vertigem paroxística, dores abdominais, hiperatividade, distúrbios do sono e dores de crescimento. Muitas crianças apresentam esses sintomas antes do aparecimento da enxaqueca. Por isso, é denominada uma síndrome precedente ou associada à migrânea. A classificação prioriza duas formas: a vertigem paroxística benigna e a hemiplegia alternante da infância (KAUP; PERES; ZUKERMAN, 1999).

Complicações da enxaqueca

- a. Estado enxaquecoso: a fase dolorosa permanece por mais de setenta e duas horas, sendo associada a esta sintomas como: náuseas e vômitos recorrentes, que podem levar a outras complicações como, por exemplo, desidratação.
- b. Infarto enxaquecoso: neste caso, os sintomas neurológicos da aura não desaparecem em uma semana ou pode ser diagnosticado por tomografia cerebral um infarto isquêmico.
- c. Crise epiléptica desencadeada por enxaqueca: podem ocorrer, durante as crises, epilepsias parciais, que provavelmente estão relacionadas com o mecanismo de hipoperfusão cortical, desenvolvido na fase da aura migranosa.

d. Enxaqueca crônica: caracteriza-se pela evolução da enxaqueca em cefaléias diárias ou quase diárias (SPECIALI, 2006).

Fases da enxaqueca

A enxaqueca apresenta quatro fases distintas: pródromo ou fase premonitória, aura, cefaléia e resolução/pós-dromo.

Na opinião de Kaup, Peres e Zukerman (1999), a fase premonitória consiste no período anterior à cefaléia, podendo surgir até vinte e quatro horas antes da crise de enxaqueca. Grande parte dos pacientes relata sintomas premonitórios como fadiga, bocejos repetidos, dificuldade de memória, alterações do humor, como irritabilidade e depressão nervosa, desejos por determinados alimentos (particularmente doces), cansaço, sonolência e outros. De acordo com o autor, a aura é definida como uma disfunção neurológica originada no córtex cerebral (camada mais externa do cérebro) ou no tronco cerebral (base do cérebro, área de controle de funções vitais do organismo). Esta geralmente precede a cefaléia, mas também pode acompanhá-la ou sucedê-la. Em raras ocasiões, pacientes podem apresentar aura sem cefaléia.

Na seqüência, o mesmo autor explica ainda, que existem vários tipos de aura, e um paciente pode ter mais de um tipo na mesma crise. Como já relatado, as manifestações da aura compreendem distúrbios visuais do tipo cegueira parcial, visão de pontos luminosos, além de outros fenômenos como, paralisia do movimento ocular, formigamento (cabeça, lábios, braços), paralisia parcial, dificuldade de falar, de ouvir, perda da consciência ou alucinações (ex: sensação dos objetos serem menores ou maiores que na realidade). Enfim, pode ocorrer uma série de distúrbios com relação à percepção das formas, sons, sabores, cheiros e sensações.

A cefaléia é uni ou bilateral, latejante/pulsátil, de intensidade moderada a intensa e acompanhada de anorexia, náuseas, vômitos, foto e fonofobia. A dor predomina nas regiões anteriores da cabeça e pode aparecer a qualquer hora do dia ou da noite. Entretanto, é mais comum iniciar-se pela manhã. Aumenta de forma gradual e dura de quatro a setenta e duas horas (KAUP; PERES; ZUKERMAN, 1999).

Para Speciali (2006), a fase de cefaléia é certamente a que mais incapacita o sofredor de enxaqueca, visto que a dor piora com as atividades físicas rotineiras, atrapalhando ou mesmo impedindo o prosseguimento destas, necessitando ir para a cama, em lugar escuro e silencioso.

A Sociedade Internacional de Cefaléia identifica como cefaléia migranosa aquelas que apresentam as seguintes características:

A. Crise de cefaléia durando de quatro a setenta e duas horas (em crianças menores de quinze anos, de duas a setenta e duas horas);

B. Presença de dor com pelo menos duas das seguintes características: 1) unilateral; 2) pulsátil; 3) moderada ou intensa; 4) piora com atividade física de rotina;

C. Durante a cefaléia, presença de pelo menos um dos seguintes sintomas: 1) náusea e/ou vômito; 2) fotofobia e fonofobia (SPECIALI, 2006).

Fatores desencadeantes

Conforme Krymchantowski (*online*, 2007), as crises de enxaqueca podem ser desencadeadas por diferentes fatores. Os mais freqüentes serão listados a seguir:

Alimentos e bebidas:

- Bebidas alcoólicas, principalmente o vinho tinto, pois na casca da uva vermelha são encontrados flavonóides, que agem como potentes vasodilatadores, deflagrando assim, a crise enxaquecosa;

- Café, chá e refrigerantes a base de cola, devido à cafeína;

- Queijos maturados, pois contêm tiramina, composto que provoca a contração dos vasos sanguíneos, ocasionando, em seguida, dilatação das veias e artérias. Esse fenômeno se encontra relacionado à crise de enxaqueca;

- Embutidos (salsichas, mortadela, lingüiça, salame, presunto, entre outros), pois esses alimentos contêm nitritos e nitratos (conservantes). Essas substâncias ativam o Sistema Nervoso Central, que reage a esse estímulo com a dilatação dos vasos sanguíneos cerebrais;

- Glutamato monossódico (aditivo colocado em alimentos para realçar sabor, encontrado no ajinomoto®, caldo Knorr®, molho shoyu);

- Aspartame; depois que o aspartame é absorvido pelo organismo, os vasos sanguíneos do cérebro se dilatam, fenômeno presente na crise enxaquecosa. Além disso, existem evidências de que o aspartame atue diretamente nos centros cerebrais associados à dor;

- Chocolate, principalmente o preto, já que é rico em beta-feniletilamina, uma substância vasoconstritora. Em resposta à vasoconstrição, o organismo promove a dilatação dos vasos sanguíneos, levando à crise;

- Frutas cítricas, principalmente laranja, limão e abacaxi, devido a uma substância encontrada em grandes quantidades nessas frutas, a octopamina, que promove a contração dos vasos cerebrais, levando-os a

dilatar-se e, conseqüentemente, resultando em dor (GAZETA DO LITORAL, *online*, 2007; KRYMCHANTOWSKI, *online*, 2007).

- Hábitos de alimentação e sono: Jejum prolongado; excesso ou privação de sono.

- Distúrbios emocionais: Estresse; depressão; ansiedade ou preocupação; irritabilidade.

- Variações hormonais: De acordo com Feldman (*online*, 2007), 60% das mulheres portadoras de enxaqueca apresentam desencadeamento ou piora das crises durante o período menstrual. A dor pode ter início alguns dias antes da menstruação, persistindo até a chegada desta, quando então desaparece ou então pode perdurar durante a menstruação, cessando ao final do ciclo. Em alguns casos, a cefaléia ainda pode continuar por alguns dias após o fim da menstruação. Existem mulheres migranasas que apresentam crises de enxaqueca somente no período menstrual, e muitas pioram de suas crises quando começam a fazer uso de anticoncepcionais orais ou quando iniciam reposição hormonal estrogênica (KRYMCHANTOWSKI, *online*, 2007).

- Outros fatores: Exposição a estímulos luminosos intensos ou intermitentes, exercícios físicos intensos, viagens, calor, odores fortes e penetrantes (perfumes, gasolina), altitudes elevadas, mudanças climáticas, ingestão de sorvetes ou substâncias geladas e fumo passivo também podem atuar como desencadeantes da enxaqueca (CENTE, *online*, 2007).

Enxaqueca e depressão

Segundo a Sociedade Brasileira de Cefaléia (*online*, 2007), a enxaqueca pode coexistir com outros problemas de saúde. Algumas patologias associam-se à enxaqueca mais frequentemente do que o simples acaso, caracterizando o que se denomina comorbidade. A depressão, que será abordada a seguir, é comórbida como a enxaqueca.

De acordo com Corrêa et al. (2006), estudos têm revelado que a depressão e ansiedade ocorrem de forma mais freqüente entre pacientes com enxaqueca. A depressão acomete cerca de 30% da população com enxaqueca e em média 10% da população geral, significando que migranosos possuem risco três vezes maior de apresentarem depressão do que pacientes sem enxaqueca, evidenciando a existência de comorbidade.

Ainda neste sentido, os autores relatam um estudo realizado por Breslau et al. (2000 apud CORRÊA et al., 2006), que investigaram a comorbidade depressiva em três grupos populacionais, sendo 536 pacientes com migrânea, 162 pacientes com outro tipo de cefaléia e 586 indivíduos sem cefaléia. Nos resultados, observa-se que a prevalência de

depressão no grupo de migranosos foi de 40,7 %, sendo 35,8 % entre pacientes com outro tipo de cefaléia e 16,0 % no grupo controle (pacientes sem cefaléia). Assim, a comorbidade depressiva é comum entre pacientes com enxaqueca.

Nesta mesma ótica, os autores afirmam que existem semelhanças clínicas e epidemiológicas entre enxaqueca e depressão, pois em ambos verifica-se que ocorrem principalmente em adultos jovens e têm prevalências de igual valor na população geral. Em relação ao sexo, as mulheres possuem maiores probabilidades do que os homens de desenvolverem tanto migrânea quanto depressão. Ainda, a natureza dos ataques de enxaqueca e das manifestações depressivas, a similaridade de evolução e a resposta ao tratamento com antidepressivos sustentariam a idéia de que essas patologias teriam mecanismos fisiológicos comuns.

É importante observar que, durante as crises de enxaqueca, alguns pacientes apresentam irritabilidade, ansiedade, queda de concentração, distúrbios do sono, queixa de depressão e diminuição ou aumento do apetite.

O entendimento da associação entre enxaqueca e depressão constitui-se de grande importância clínica, pois facilita a compreensão da origem dessas patologias, auxiliando, conseqüentemente, no sucesso do tratamento (CORRÊA et al, 2006).

Possíveis mecanismos da comorbidade enxaqueca e depressão

Conforme Corrêa et al (2006), a enxaqueca pode causar um mal-estar provocado por ansiedade, o que aumentaria o risco de desenvolver depressão. Mas o inverso também ocorre: a depressão pode provocar sintomas somáticos, incluindo cefaléia, ou pode interferir no limiar de dor do paciente. Em outras palavras, parece evidente que pacientes com enxaqueca se deprimem por causa da dor, e que pacientes deprimidos possuem maior tendência de desenvolver enxaqueca.

Na seqüência, outra hipótese seria a suscetibilidade em comum, ainda não definida se herdada ou adquirida, que poderia explicar a relação migrânea e depressão. Também se postula sobre uma neurobiologia em comum, onde os dois distúrbios poderiam ser considerados expressões fenotípicas distintas de um mesmo processo patológico.

Acredita-se que tanto as cefaléias como os transtornos depressivos sejam patologias poligênicas multifatoriais e que modificações genéticas poderiam determinar, em parte, a origem dessas doenças. Em alguns estudos, observou-se que um polimorfismo na região promotora do gene do transportador de serotonina estaria relacionado com

a baixa atividade de transcrição do gene e reduzida atividade de recaptura da serotonina. Sabe-se que esse polimorfismo é maior em pacientes migranosos e com distúrbios do humor; contudo, até o presente momento, nenhum estudo investigou uma possível correlação desse polimorfismo com enxaqueca associada à depressão. Apesar disto, existem evidências de que uma desregulação da neurotransmissão serotoninérgica poderia ser fundamental na patogenia desses transtornos, já que vários trabalhos mostram uma diminuição da função da serotonina na depressão, e sinais do envolvimento deste neurotransmissor na fisiopatologia da migrânea como, por exemplo, alterações nos níveis circulatórios de serotonina e de seus metabólicos durante as crises (CORRÊA et al, 2006).

Enxaqueca transformada em cefaléia crônica diária

Na opinião de Monzillo e Sanvito (*online*, 1997), uma queixa comum em consultórios especializados é a de cefaléia com frequência diária ou quase diária, denominada de cefaléia crônica diária (CCD). De acordo com a classificação da Sociedade Internacional de Cefaléia (1994), são reconhecidos quatro tipos de cefaléias crônicas diárias primárias: migrânea transformada; cefaléia tipo tensional crônica; cefaléia diária desde o início; hemicrânia contínua. Destas, a mais freqüente, é a evolução de crises esporádicas de enxaqueca para cefaléia diária ou quase diária – migrânea transformada. A história natural dessa situação é o aumento gradual da frequência das cefaléias com redução da intensidade da dor e dos sintomas associados, como náuseas, fotofobia, fonofobia e piora com atividade física (OLIVEIRA; SPECIALI, *online*, 2002). O paciente passa, então, a apresentar, diariamente ou quase diariamente, cefaléias que se parecem com a cefaléia do tipo tensional e crises típicas da enxaqueca (MONZILLO; SANVITO, *online*, 1997).

As cefaléias crônicas diárias primárias para Krymchantowski e Silva Júnior (2005) são definidas como cefaléias diárias ou quase diárias, com duração maior que quatro horas por dia, em mais de quinze dias por mês e não secundárias a traumatismo, infecções e lesões orgânicas. Além disso, Oliveira e Speciali (*online*, 2002) associam ao quadro clínico das CCDs: congestão nasal, fadiga, dificuldade de concentração, irritabilidade, distúrbios do sono, lombalgias mal definidas e falhas da memória.

Estudos comprovam que o uso abusivo de medicação analgésica constitui o fator mais marcante para a transformação da enxaqueca em CCD, o que corresponde a 80% dos pacientes. Existem também outras causas menos freqüentes como, por exemplo, depressão, ansiedade,

estresse, hipertensão arterial sistêmica, reposição hormonal feminina, entre outras (MONZILLO; SANVITO, *online*, 1997).

Segundo trabalhos de Evers et al (1999 apud OLIVEIRA; SPECIALI, *online*, 2002), 49 a 74% dos pacientes diagnosticados com CCD associada ao abuso de analgésicos evoluiu de um quadro inicial de migrânea. Foram verificados também os analgésicos mais utilizados por esses pacientes, sendo na maior proporção os derivados do *ergot* (69,2%), seguido do paracetamol (47,9%), ácido acetilsalicílico (40,5%), cafeína (37,7%) e antiinflamatórios não-esteroidais (23,0%).

Conforme Silberstein, Lipton e Goadsby (apud OLIVEIRA; SPECIALI, *online*, 2002), existem três aspectos fisiopatológicos principais para o desenvolvimento da CCD associada ao abuso de analgésicos: o papel do fator de crescimento do nervo (NGF), a sensibilização dos neurônios trigeminais e a modulação da dor no diencéfalo. O fator de crescimento do nervo é uma neurotrofina encontrada em níveis aumentados em pacientes com dor crônica e estados de hiperalgesia. Esses aumentos do NGF alteram o comportamento de neurônios do Sistema Nervoso Central (SNC), levando a uma maior sensibilidade aos estímulos dolorosos, possível mecanismo envolvido na inflamação neurogênica da enxaqueca. O NGF ainda altera os níveis da substância P e do peptídeo relacionado ao gene da calcitonina, envolvidos na teoria neurovascular da migrânea.

Na seqüência, outro mecanismo é a sensibilização dos neurônios trigeminais, que se manifesta através de um aumento na frequência de descargas e aumento em amplitude e duração da responsividade a estímulos periféricos, nociceptivos e não nociceptivos.

Por último, a modulação da sensibilidade dolorosa é uma função do núcleo rostroventral através de neurônios *off-cells*, que inibem a percepção de sinais dolorosos, e das *on-cells* que facilitam a nocicepção. O aumento da atividade das *on-cells* gera uma maior resposta aos estímulos que chegam até o tronco cerebral (OLIVEIRA; SPECIALI, *online*, 2002).

Assim sendo, os pacientes em tratamento deverão, obrigatoriamente, descontinuar o uso dos analgésicos, e serem informados de que a suspensão abrupta da medicação pode provocar a chamada “cefaléia rebote”, caracterizada por uma piora temporária na intensidade das crises. Cerca de 20% dos pacientes apresentam melhora do seu quadro pelo simples fato de suspender a utilização da medicação analgésica. O tratamento, em geral, é profilático, e quando necessário,

podem ser associadas medicações específicas no tratamento das comorbidades (MONZILLO; SANVITO, *online*, 1997).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Ao final desta revisão de literatura, pode-se concluir que a enxaqueca ou migrânea é uma forma de cefaléia primária, caracterizada por ataques recorrentes de dor de cabeça, associada ou não a sintomas neurológicos focais denominados aura. Dentre as manifestações clínicas das crises, as mais frequentes incluem dor pulsátil, localização unilateral, duração de quatro a setenta e duas horas e exacerbação com atividades físicas rotineiras. Além dessas características, pode-se observar que, normalmente, a cefaléia é acompanhada por náuseas, vômitos, foto e fonofobia (CORRÊA et al., 2006).

Essa patologia possui prevalência de quinze por cento em toda a população, sendo as mulheres mais acometidas, seguidas dos homens e das crianças. Em relação às formas de enxaqueca, a migrânea sem aura destaca-se como a mais comum, acometendo, aproximadamente, oitenta por cento dos pacientes, enquanto a com aura mostra-se menos prevalente e representa cerca de vinte por cento das formas clínicas, sendo considerada a mais agravante. Os outros tipos de enxaqueca apresentam-se mais raramente (KRYMCHANTOWSK; SILVA JÚNIOR, 2005). Entretanto, independente do tipo de enxaqueca, observa-se frequentemente uma significativa diminuição na qualidade de vida dos seus portadores. De fato, a natureza incapacitante dessa síndrome provoca nos enxaquecosos diminuição de seu funcionamento e de bem-estar tanto quando comparados com pessoas saudáveis como com outra patologia crônica (CENTE, *online*, 2007).

Com o desenvolvimento desta análise literária, também foi possível analisar que transtornos psiquiátricos, especialmente depressão e ansiedade, ocorrem com maior frequência entre pacientes com enxaqueca. Apesar da comorbidade entre migrânea e depressão estar bem estabelecida, os fatores que contribuem para esta associação não estão ainda totalmente compreendidos. Possíveis interpretações têm sido propostas, como a hipótese de que essas patologias dividiriam mecanismos fisiológicos comuns (CORRÊA et al., 2006).

Um fato particularmente relevante observado neste trabalho diz respeito à transformação da enxaqueca em cefaléia crônica diária. Estudos demonstram que o uso abusivo de medicação analgésica constitui o

principal fator dessa transformação, visto que indivíduos com enxaqueca são os que mais fazem uso contínuo de analgésicos (OLIVEIRA; SPECIALI, *online*, 2002). Diante do exposto, observa-se a importância do profissional farmacêutico no sentido de informar aos pacientes os riscos que o consumo inadequado de analgésicos pode acarretar, bem como orientá-los a procurar auxílio médico especializado, a fim de receberem tratamento adequado para esta patologia.

Embora a causa e o mecanismo exato da enxaqueca ainda não sejam conhecidos, certas teorias, comprovadas cientificamente, proporcionam caminhos para seu tratamento (MATTOS, 2002). Evidências indicam que a enxaqueca é uma doença neurovascular, que ocorre em um organismo geneticamente vulnerável e que se exterioriza clinicamente, dependendo, em geral, de fatores desencadeantes (CENTE, *online*, 2007). Diversas hipóteses sobre a fisiopatologia da enxaqueca foram apresentadas, levando a concluir que essa síndrome possui uma predisposição genética definida e que a maioria dos fatores envolvidos parece ter sua contribuição fisiológica na origem desta patologia.

REFERÊNCIAS

- ANDRADE, L.A.F.; PERES, M.F.P.; ZUKERMAN, E. Cefaléias primárias. **Rev Bras Med**, v.60, n.12, p.17-23, 2003.
- CARVALHO, D.S. Cefaléias. **Rev Bras Med**, v.60, n.5, p.238-60, 2003.
- CENTE-CENTRO DE ESTUDOS EM NEUROCIÊNCIAS E TRATAMENTO DE ENXAQUECA. **Enxaqueca**. Disponível em <<http://www.cente.med.br/enxaqueca.htm>>. Acesso em 2 de fevereiro de 2007.
- CENTE-CENTRO DE ESTUDOS EM NEUROCIÊNCIAS E TRATAMENTO DE ENXAQUECA. **Fisiopatologia**. Disponível em <<http://www.cente.med.br/fisiopatologia.htm>>. Acesso em 2 de fevereiro de 2007.
- CORRÊA, H. et al. Enxaqueca e depressão: comorbidade ou espectro? **Rev Bras Med**, v.63, n.8, p.392-5, 2006.
- FELDMAN, A. **Enxaqueca e menstruação**. Disponível em <http://www.enxaqueca.com.br/enxaqueca/enx_menstruacao.htm>. Acesso em 20 de janeiro de 2007.
- FELDMAN, A. **Tente a acupuntura para aliviar sua dor de cabeça e enxaqueca**. Disponível em <http://www.enxaqueca.com.br/tratamentos/trat_acupuntura.htm>. Acesso em 23 de março de 2007.
- GAZETA DO LITORAL. **Enxaqueca e Nutrição**. Disponível em <<http://www2.uol.com.br/jornalgazetadolitoral/saude015.html>>. Acesso em 8 de junho de 2007.
- GUYTON, A.C.; HALL, J.E. Dor, Cefaléia e Sensações Térmicas. In:_____. **Fisiologia Humana e Mecanismos das Doenças**. 6. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1998, p.351-7.

- KAUP, A.O.; PERES, M.F.P.; ZUKERMAN, E. Enxaqueca. **Ver Bras Med**, v.56, n.12, p.83-90, 1999.
- KRYMCHANTOWSKI, A.V. Fatores Deflagrantes. Disponível em: <http://www.dordecabeca.com.br/hm/sht_enxafator.shtm>. Acesso em 22 de janeiro de 2007.
- KRYMCHANTOWSKI, A.V.; SILVA JÚNIOR, A.A. Cefaléias primárias. **Rev Bras Med**, v.62, n.12, p.134-51, 2005.
- MAYER, S.E.; SANDERS-BUSH, E. Agonistas e Antagonistas dos receptores de 5-hidroxitriptamina (Serotonina). In: GOODMAN; GILMAN. **As Bases Farmacológicas da Terapêutica**. 10. ed. Rio de Janeiro: McGraw-Hill, 2003, p.214-8.
- MAYER, S.E.; SANDERS-BUSH, E. Agonistas e Antagonistas dos receptores de 5-hidroxitriptamina (Serotonina). In: GOODMAN; GILMAN. **As Bases Farmacológicas da Terapêutica**. 11. ed. Rio de Janeiro: McGraw-Hill, 2006, p.265-80.
- MATTOS, G.R. Farmacoterapia das Enxaquecas. In: SILVA, P. **Farmacologia**. 6. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2002, p.470-3.
- MATTOS, G.R.; SANVITO, W.L. **Cefaléias primárias: aspectos clínicos e terapêuticos**. Medicina, Ribeirão Preto, v.30, p.437-48, 1997. Disponível em: <http://www.fmrp.usp.br/revista/1997/vol30n4/classificacao_cefaleias.pdf>. Acesso em 14 de maio de 2007.
- OLIVEIRA, M.F.; SPECIALI, J.G. **Cefaléia crônica diária: Conceitos e tratamentos**. Medicina, Ribeirão Preto, p.455-63, 2002. Disponível em: <http://www.fmrp.usp.br/revista/2002/vol35n4/cefaleia_cronica_diaria.pdf>. Acesso em 3 de fevereiro de 2007.
- PEROUTKA, S.J.; RASKIN, N.H. Cefaléia, Enxaqueca e Cefaléia em Salvas. In: HARRISON et al. **Medicina Interna**. 15. ed. Rio de Janeiro: McGraw-Hill, 2002, p.76-86.
- PFIZER. **A Enxaqueca**. Disponível em: <http://www.pfizer.pt/acessibilidade/saude/nerv_enx_enxaq.php>. Acesso em 11 de dezembro de 2006.
- SOCIEDADE BRASILEIRA DE CEFALÉIA. **Migrânea ou enxaqueca**. Disponível em: <http://www.sbce.med.br/dor_cabeca/tipos_dor_cabeca.asp>. Acesso em 14 de março de 2007.
- SPECIALI, J.G. Cefaléias. In: LOPES, A.C. **Tratado de Clínica Médica**. São Paulo: Roca, 2006, p.2203-17.
- SPECIALI, J.G. Cefaléias. **Rev Bras Med**, v.63, n.12, p.6-18, 2006.

Enviado em: abril de 2008.

Revisado e Aceito: maio de 2008.

