



Perspectivas atuais da enxaqueca: bases fisiopatológicas e terapêuticas.

Nayara Fernanda Amorim Madeiros Ribeiro¹, Paulo Vytor Cardoso Nobre², Katherine Pinaud Calheiros de Albuquerque Melo³, Alícia Malta Brandão Nunes³, Pedro Henrique Padilha da Cunha³, Clara Vitória Braz Lima de Oliveira³, Maria Luísa Vieira Cuyabano Leite³, Celiany Rocha Appelt³, Ana Carolina Matiotti Mendonça⁴, Camille Motta Machado⁴, Alexandre Salomão de Braz Oliveira⁴, Gustavo Fonseca Medina Pereira⁴.

ARTIGO ORIGINAL

RESUMO

Introdução: A enxaqueca é uma desordem neurológica crônica caracterizada por episódios recorrentes de dor de cabeça pulsátil, muitas vezes unilateral, associada a sintomas como náusea, vômito, fotofobia e fonofobia. **Objetivo:** Avaliar a fisiopatologia e o manejo da enxaqueca. **Metodologia:** Trata-se de uma revisão bibliográfica que incluiu artigos originais e revisões sistemáticas em inglês e português, que abordaram os componentes fisiopatológicos e terapêuticos da enxaqueca, publicados entre 2012 e 2024, selecionados nas bases de dados PubMed, Scopus e SciELO. Após a seleção criteriosa, foram escolhidos 21 artigos para compor esta revisão bibliográfica. **Resultados:** A enxaqueca é um distúrbio neurológico caracterizado por fases distintas. Na fase premonitória, ocorre ativação hipotalâmica, resultando em sintomas como fotofobia, fadiga e aumento do apetite. A fase da aura é marcada pela depressão alastrante cortical, envolvendo despolarização neuronal e diminuição na atividade elétrica. Durante a fase da cefaleia, há ativação do sistema trigeminovascular, levando à liberação de neurotransmissores como CGRP, que amplificam a dor. O manejo da enxaqueca envolve terapia preventiva com medicamentos como propranolol, antidepressivos, toxina botulínica e o topiramato além de tratamentos agudos como triptanos e DHE. **Considerações:** A fisiopatologia é ampla e envolve múltiplos mecanismos. O tratamento envolve a terapia preventiva e abortiva que visam aliviar os sintomas durante os ataques. O gerenciamento eficaz da enxaqueca requer uma abordagem personalizada, levando em consideração a gravidade dos ataques, as comorbidades do paciente e a resposta individual aos diferentes tratamentos disponíveis.

Palavras-chave: enxaqueca; fisiopatologia; tratamento; manejo.

Current perspectives on migraine: pathophysiological and therapeutic bases.

ABSTRACT

Introduction: Migraine is a chronic neurological disorder characterized by recurrent episodes of pulsating headache, often unilateral, associated with symptoms such as nausea, vomiting, photophobia and phonophobia. **Objective:** To evaluate the pathophysiology and management of migraine. **Methodology:** This is a bibliographic review that included original articles and systematic reviews in English and Portuguese, which addressed the pathophysiological and therapeutic components of migraine, published between 2012 and 2024, selected from the PubMed, Scopus and SciELO databases. After careful selection, 21 articles were chosen to compose this bibliographic review. **Results:** Migraine is a neurological disorder characterized by distinct phases. In the premonitory phase, hypothalamic activation occurs, resulting in symptoms such as photophobia, fatigue and increased appetite. The aura phase is marked by cortical spreading depression, involving neuronal depolarization and a decrease in electrical activity. During the headache phase, there is activation of the trigeminovascular system, leading to the release of neurotransmitters such as CGRP, which amplify pain. Migraine management involves preventive therapy with medications such as propranolol, antidepressants, botulinum toxin and topiramate in addition to acute treatments such as triptans and DHE. **Considerations:** The pathophysiology is broad and involves multiple mechanisms. Treatment involves preventive and abortive therapy aimed at relieving symptoms during attacks. Effective migraine management requires a personalized approach, taking into account the severity of the attacks, the patient's comorbidities and the individual response to the different treatments available.

Keywords: migraine; pathogenesis; treatment; management.

Instituição afiliada – ¹Acadêmico de Medicina pelo Centro de Estudos Superiores de Maceió. ²Acadêmico de Medicina pela Universidade Federal de Alagoas. ³Acadêmico de Medicina pelo Centro Universitário de Maceió. ⁴Acadêmico de Medicina pela Universidade Tiradentes.

Dados da publicação: Artigo recebido em 02 de Março e publicado em 22 de Abril de 2024.

DOI: <https://doi.org/10.36557/2674-8169.2024v6n4p1989-1999>

Autor correspondente: Nayara Fernanda Amorim Madeiros Ribeiro (nayaramadeiros.adv@gmail.com)

This work is licensed under a [Creative Commons Attribution 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).



INTRODUÇÃO

A cefaleia, também denominada migrânea, é um tipo prevalente de cefaleia primária, se apresenta com episódios de dor craniana concomitante à náusea, vômitos e hipersensibilidade sensorial. Tal condição afeta predominantemente o sexo feminino e tipicamente se inicia na segunda década de vida, alcançando seu pico de incidência entre a segunda e quarta décadas. Os sintomas se manifestam em episódios recorrentes de dor de cabeça, cuja frequência varia. A dor é descrita como pulsátil e pode variar de moderada a grave, persistindo por até 72 horas. Durante esses episódios agudos, os pacientes frequentemente necessitam cessar suas atividades (Vuralli *et al*, 2018; Woldeamanuel *et al*, 2017). A enxaqueca é classificada de acordo com o número de crises em episódica, sendo a mais comum, caracterizada por crises ocorrendo menos de 15 dias por mês e intercaladas por períodos assintomáticos, e crônica, quando as dores ocorrem mais de 15 dias por mês, muitas vezes de forma diária e contínua. A forma crônica da enxaqueca e a enxaqueca refratária (resistente ao tratamento), especialmente quando complicada pela cefaleia induzida pelo uso excessivo de medicamentos, representam as variantes mais desafiadoras de manejo (Committee of the International Headache Society, 2018).

Em certos casos, a cefaleia se inicia sem quaisquer sinais premonitórios e cessa com o sono. Em outros casos, pode ser precedida por uma fase prodrômica que envolve rigidez cervical, fadiga, euforia, constipação, irritabilidade, alterações no apetite, aumento do bocejo e/ou sensibilidade anormal à luz, som e cheiro. A fase de aura é caracterizada por uma sintomatologia variável, com aspectos neurológicos focais mediados corticalmente, que surgem subitamente anterior e/ou durante a fase de dor de cabeça. As manifestações da aura emergem gradualmente, exibem fases excitatórias e inibitórias, e desaparecem completamente. Os sintomas positivos e negativos podem manifestar-se como luzes cintilantes e escotomas quando impactam o córtex visual; ao afetarem o córtex somatossensorial, parestesia e dormência da face e das mãos; tremor e fraqueza muscular unilateral ao afetar o córtex motor ou gânglios da base; e afasia quando afeta a área da linguagem (Maniyar *et al*, 2014; Géraud *et al*, 2013).

O manejo da condição envolve intervenções tanto não farmacológicas quanto farmacológicas. As intervenções não farmacológicas englobam modificações no estilo de vida, tais como ajustes no padrão de sono, hábitos alimentares, gestão do estresse e

implementação de uma rotina de exercícios físicos, os quais estão associados ao controle da enxaqueca. As intervenções farmacológicas compreendem tanto aspectos abortivos quanto profiláticos, visto que é crucial instruir o paciente na identificação precoce das crises de enxaqueca, pois o tratamento precoce é fundamental para alcançar uma eficácia terapêutica e finalizar o episódio. Desde o início, é essencial adotar uma estratégia de tratamento estratificada, selecionando o fármaco com base na gravidade da sintomatologia, preferência da via de administração e comorbidades do paciente (Aguilar-Shea *et al*, 2021).

METODOLOGIA

O atual estudo consistiu em uma revisão bibliográfica, cuja busca foi conduzida nas bases de dados PubMed, Scopus e SciELO. Foram incluídos na revisão artigos originais e revisões sistemáticas que abordassem a patogênese, os fatores de risco e o manejo do diabetes autoimune latente do adulto. A pesquisa foi realizada utilizando as seguintes palavras-chave presentes nos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS): “migraine”, “pathogenesis”, “treatment” e “management”. Estes descritores foram associados por meio do operador booleano "AND".

Os critérios de inclusão estabelecidos foram: artigos escritos em língua portuguesa e inglesa, publicados entre 2012 e 2024, disponíveis em alguma das bases de dados mencionadas e que abordassem a temática do atual estudo. Os critérios de exclusão foram aplicados aos artigos que não estavam alinhados com o tema principal, estavam duplicados ou foram publicados fora do período estabelecido (2012 a 2024).

Após a fase inicial de busca, durante a qual foram aplicados os critérios de inclusão e exclusão pré-definidos, os títulos e resumos dos estudos identificados foram minuciosamente avaliados para verificar sua pertinência em relação aos objetivos estabelecidos para a revisão. Posteriormente, uma análise criteriosa resultou na seleção de um total de 21 artigos considerados adequados para a elaboração desta revisão bibliográfica.

RESULTADOS

Os mecanismos patogênicos relevantes para as diversas fases da enxaqueca podem ser segmentados durante uma crise, incluindo a fase premonitória, a fase da aura, a fase da cefaleia e a fase pós-dromica. Anteriormente em até 72 horas ao episódio, ocorre a fase premonitória da enxaqueca, que possibilita que cerca de 75% dos pacientes antecipem com precisão a ocorrência da enxaqueca até 12 horas antes do início. Sintomas premonitórios

frequentes compreendem fotofobia, dificuldade de concentração, fadiga, rigidez cervical, bocejos e apetite aumentado. A ativação hipotalâmica durante a fase premonitória tem sido observada, e esta ativação, juntamente com suas conexões centrais ao sistema límbico, pode explicar a sintomatologia clássica, como bocejo, poliúria, apetite aumentado e alterações de humor durante esta fase. A enxaqueca é frequentemente desencadeada por perturbações na homeostase, como mudanças nos padrões de sono-vigília e jejum. Adicionalmente, o tálamo desempenha um papel crucial na mediação da alodinia cutânea e no agravamento da dor de cabeça pela luz, e foram observadas disparidades nas atividades talâmicas e tálamo-corticais entre pacientes com enxaqueca e indivíduos controle durante episódios de enxaqueca. (Maniyar *et al*, 2014; Wang *et al*, 2015; Nosedá *et al*, 2016).

Concomitantemente, a aura da enxaqueca é caracterizada como um distúrbio neurológico focal que apresenta sintomas visuais, sensoriais ou motores. Quadro que ocorre em menos de 25-30% dos pacientes com enxaqueca e seu mecanismo patológico preciso subjacente à aura ainda não é integralmente elucidado. Observa-se a a depressão alastrante cortical (DAC) causa da fase aura em episódios de enxaqueca, sendo um fenômeno atípico, caracterizado por uma onda de despolarização que se propaga lentamente pelas células neuronais e gliais corticais, seguida por uma diminuição na atividade elétrica. A DAC está ligada ao influxo significativo de sódio, cálcio e água, e ao efluxo de potássio, prótons, glutamato e ATP ocasionados por mudanças prejudiciais nos gradientes iônicos através das membranas celulares (Headache Classification Committee of the International Headache Society, 2018; Harriott *et al*, 2019).

A etapa da cefaleia na enxaqueca é desencadeada pela ativação do sistema trigeminovascular. Um possível mecanismo subjacente a este processo é a abertura dos canais de panexina 1 nas células nervosas, os quais estão conectados ao canal iônico P2X7, resultando na ativação de células gliais que podem promover a produção de citocinas e prostanoídes, os quais aumentam a sensibilidade dos nociceptores meníngeos. A transmissão de sinais nociceptivos implica a liberação de diversos neurotransmissores, como CGRP, PACAP38 (polipeptídeo ativador de adenilato ciclase hipofisário38), glutamato e NO (Óxido nítrico). A atuação de CGRP e PACAP38 também leva à expansão dos vasos cranianos e à ativação dos mastócitos, que podem, por sua vez, intensificar a sensibilidade dos nociceptores vasculares e meníngeos, contribuindo para o quadro doloroso. Observa também a participação dos canais TRP, uma extensa família de canais catiônicos não seletivos essenciais

nas vias de sinalização da dor. Além disso, os canais TRP desempenhem um papel crucial na dor associada à enxaqueca, assim como nos sintomas correlatos, como hiperalgesia e alodinia. O CGRP é reconhecido por sua influência nas enxaquecas, tanto espontâneas quanto desencadeadas. Observou-se um aumento nas concentrações de CGRP em pacientes com enxaqueca, enquanto as concentrações de peptídeo intestinal vasoativo, substância P e neuropeptídeo Y permaneceram estáveis durante as crises de enxaqueca. Um estudo revelou que 67% dos pacientes com enxaqueca experimentaram crises após receberem CGRP por infusão intravenosa. (Karatas *et al*, Benemei *et al*, 2013; Burstein *et al*, 2015; Younis *et al*, 2019).

O manejo da enxaqueca é amplo e está principalmente associado aos cuidados profiláticos. Diariamente há a administração da terapia preventiva para atenuar frequência, intensidade e duração das crises. Recomenda-se a consideração da terapia preventiva para pacientes que sofrem de enxaqueca de forma crônica, com mais de seis dias de dor de cabeça por mês, ou em situações especiais, como enxaquecas recorrentes que causam incapacidade funcional, quando as terapias agudas não são eficazes ou são desaconselhadas devido a reações adversas graves. A escolha da terapia preventiva é baseada nos perfis de efeitos adversos e nas comorbidades existentes do paciente, como hipertensão comórbida, que pode ser tratada com propranolol ou timolol; a depressão ou insônia comórbidas, que podem ser abordadas com antidepressivos tricíclicos; enquanto os distúrbios convulsivos ou transtorno bipolar comórbidos, que podem ser gerenciados com anticonvulsivantes. Geralmente, leva até seis meses para que os efeitos terapêuticos completos sejam alcançados (Loder *et al*, 2018; Rizzoli, 2014).

Ademais, a toxina botulínica tipo A tem demonstrado propriedades analgésicas surpreendentes, devido ao seu efeito na redução das contrações musculares, o que impulsionou seu uso no tratamento da enxaqueca. Para este fim, a toxina botulínica é administrada por via intramuscular em múltiplos pontos ao redor da cabeça e pescoço, com repetição regular do procedimento. Sugere-se que sua ação na redução da dor ocorra pela inibição da liberação de neuropeptídeos como CGRP e substância P, os quais estão envolvidos no início das crises de enxaqueca. Acredita-se que a toxina botulínica possa prevenir a enxaqueca ao fragmentar o SNAP-25, uma das proteínas do complexo complexo solúveis do receptor da proteína SNARE, sensível à N-etilmaleimida (SNARE), interferindo na fusão das vesículas sinápticas e na liberação de neurotransmissores relacionados à sensibilidade à dor.

Os SNARE desempenham um papel na transdução de estímulos nocivos (Burstein *et al*, 2014; Herd *et al*, 2018).

O topiramato atua inibindo a liberação de CGRP dos neurônios trigeminais pré-juncionais. Um possível mecanismo para explicar seu efeito terapêutico na enxaqueca é sua ação inibitória nos canais de cálcio dependentes de alta voltagem (HVA), especialmente na substância cinzenta periaquedutal (PAG) (Loder *et al*, Madison, 2018).

Há duas estratégias de tratamento agudo: estratificada e escalonada, escolhidas com base na gravidade do ataque e fatores individuais do paciente. A abordagem estratificada é preferível à escalonada. Nesse método, os pacientes são orientados a identificar sua dor de cabeça e qual medicamento é mais eficaz para eles. Medicamentos prescritos para enxaquecas leves a graves são administrados conforme necessário. Estudos mostraram que essa abordagem reduz o tempo de resolução da dor, diminui os custos do tratamento, reduz significativamente o tempo de incapacidade e, ao longo de um ano, também diminui ligeiramente os custos diretos de saúde. Contrariamente, a terapia escalonada oferece a benefícios da sinergia entre os medicamentos. A sinergia poderia ser alcançada, por exemplo, um paciente que toma um AINE inicialmente antes que a enxaqueca atinja seu auge e, em seguida, toma um triptano ou diidroergotamina (DHE) assim que possível. No entanto, essa abordagem pode levar a um atraso na resolução da dor (Marmura *et al*, 2015; Loder *et al* 2012).

Adicionalmente, Para ataques leves, são indicados paracetamol, aspirina e AINEs. A formulação em pó do diclofenaco e a aspirina efervescente têm um início de ação mais rápido em comparação com os comprimidos convencionais. O tratamento de enxaquecas moderadas a graves é recomendado triptanos ou DHE. Geralmente, os triptanos são preferidos em relação ao DHE devido à maior disponibilidade de formas farmacêuticas, melhor tolerabilidade e eficácia, bem como os menores efeitos adversos. Em casos de resposta terapêutica insatisfatória a um triptano, é recomendável tentar outro triptano para futuros ataques. Para quadros com dor de início súbito e sintomas de náuseas e vômitos, o uso de DHE nasal e injetável, sumatriptano intranasal e subcutâneo, e zolmitriptano intranasal pode ser mais eficaz (Pringsheim *et al*, 2016).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A enxaqueca é uma condição complexa caracterizada por uma série de fases distintas,

cada uma com seus próprios mecanismos patogênicos. Durante a fase premonitória, observa-se uma ativação hipotalâmica e mudanças na homeostase, que podem antecipar a ocorrência da enxaqueca. A fase da aura, embora menos comum, está associada à depressão alastrante cortical, que envolve alterações iônicas significativas nas células corticais. Na etapa da cefaleia, a ativação do sistema trigeminovascular desempenha um papel central, resultando na liberação de neurotransmissores e neuropeptídeos associados à sensibilização dos nociceptores e à vasodilatação.

O manejo da enxaqueca é multifacetado, com ênfase na terapia preventiva para reduzir a frequência e a intensidade das crises. Opções terapêuticas incluem medicamentos profiláticos, como beta-bloqueadores, anticonvulsivantes, antidepressivos tricíclicos e toxina botulínica, e tratamentos agudos, como triptanos e DHE, que visam aliviar os sintomas durante os ataques. Em última análise, o gerenciamento eficaz da enxaqueca requer uma abordagem personalizada, levando em consideração a gravidade dos ataques, as comorbidades do paciente e a resposta individual aos diferentes tratamentos disponíveis.

REFERÊNCIAS

Aguilar-Shea, A. L., Membrilla, M. J. A., & Diaz-de-Teran, J. (2021). Migraine review for general practice. *Aten Primaria*, 54(2), 102208. <https://doi.org/10.1016/j.aprim.2021.102208>

Benemei, S., De Cesaris, F., Fusi, C., Rossi, E., Lupi, C., & Geppetti, P. (2013). TRPA1 and other TRP channels in migraine. *The Journal of Headache and Pain*, 14(1), 71. <https://doi.org/10.1186/1129-2377-14-71>

Botox [prescribing information]. Madison, NJ: Allergan; 2018. Retrieved from www.allergan.com/assets/pdf/botox_pi.pdf Accessed April 01, 2024.

Burstein, R., Nosedá, R., & Borsook, D. (2015). Migraine: Multiple processes, complex pathophysiology. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 35(17), 6619–6629. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0373-15.2015>

Géraud, G., & Donnet, A. (2013). Migraine and hypothalamus. *Rev Neurol (Paris)*, 169, 372–379. <https://doi.org/10.1016/j.neurol.2013.03.005>

Headache Classification Committee of the International Headache Society. (2018). The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalalgia*, 38, 1-211.

Harriott, A. M., Takizawa, T., Chung, D. Y., & Chen, S. P. (2019). Spreading depression as a preclinical model of migraine. *The Journal of Headache and Pain*, 20(1), 45.
<https://doi.org/10.1186/s10194-019-1001-4>

Herd, C. P., Tomlinson, C. L., Rick, C., Scotton, W. J., Edwards, J., Ives, N., Clarke, C. E., & Sinclair, A. (2018). Botulinum toxins for the prevention of migraine in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 6(6), CD011616. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD011616.pub2>

Karatas, H., Erdener, S. E., Gursoy-Ozdemir, Y., Lule, S., Eren-Koçak, E., Sen, Z. D., & Dalkara, T. (2013). Spreading depression triggers headache by activating neuronal Panx1 channels. *Science*, 339(6123), 1092–1095. <https://doi.org/10.1126/science.1231897>

Loder, E., Burch, R., & Rizzoli, P. (2012). The 2012 AHS/AAN guidelines for prevention of episodic migraine: a summary and comparison with other recent clinical practice guidelines. *Headache*, 52(6), 930-945. <https://doi.org/10.1111/j.1526-4610.2012.02185.x>

Loder, E., & Rizzoli, P. (2018). Pharmacologic prevention of migraine: a narrative review of the state of the art in 2018. *Headache*, 58(suppl 3), 218-2. <https://doi.org/10.1111/head.133765>

Maniyar, F. H., Sprenger, T., Monteith, T., Schankin, C., & Goadsby, P. J. (2014). Brain activations in the premonitory phase of nitroglycerin-triggered migraine attacks. *Brain*, 137, 232–241. <https://doi.org/10.1093/brain/awt320>

Marmura, M. J., Silberstein, S. D., & Schwedt, T. J. (2015). The acute treatment of migraine in adults: the American Headache Society evidence assessment of migraine pharmacotherapies. *Headache*, 55(1), 3-20. <https://doi.org/10.1111/head.12499>

Nosedá, R., Bernstein, C. A., Nir, R. R., Lee, A. J., Fulton, A. B., Bertisch, S. M., Hovaguimian, A.,



Cestari, D. M., Saavedra-Walker, R., Borsook, D., Doran, B. L., Buettner, C., & Burstein, R. (2016). Migraine photophobia originating in cone-driven retinal pathways. *Brain: A Journal of Neurology*, 139(7), 1971–1986. <https://doi.org/10.1093/brain/aww119>

Pringsheim, T., Davenport, W. J., Marmura, M. J., Schwedt, T. J., & Silberstein, S. (2016). How to apply the AHS evidence assessment of the acute treatment of migraine in adults to your patient with migraine. *Headache*, 56(7), 1194-1200. <https://doi.org/10.1111/head.12870>

Pulleda F, Shields K. (2018). Non-Pharmacological Approaches for Migraine. *Neurotherapeutics*, 15(2), 336-345. <https://doi.org/10.1007/s13311-018-0623-6>

Rizzoli, P. (2014). Preventive pharmacotherapy in migraine. *Headache*, 54(2), 364-369. <https://doi.org/10.1111/head.12273>

Vuralli, D., Ayata, C., & Bolay, H. (2018). Cognitive dysfunction and migraine. *The Journal of Headache and Pain*, 19, 109.

Wang, T., Chen, N., Zhan, W., Liu, J., Zhang, J., Liu, Q., Huang, H., He, L., Zhang, J., & Gong, Q. (2015). Altered effective connectivity of posterior thalamus in migraine with cutaneous allodynia: A resting-state fMRI study with Granger causality analysis. *The Journal of Headache and Pain*, 17, 17. <https://doi.org/10.1186/s10194-016-0610-4>

Woldeamanuel, Y. W., & Cowan, R. P. (2017). Migraine affects 1 in 10 people worldwide featuring recent rise: A systematic review and meta-analysis of community-based studies involving 6 million participants. *Journal of the Neurological Sciences*, 372, 307-315.

Younis, S., Christensen, C. E., Toft, N. M., Søbørg, T., Amin, F. M., Hougaard, A., & Ashina, M. (2019). Investigation of distinct molecular pathways in migraine induction using calcitonin gene-related peptide and sildenafil. *Cephalalgia*, 39(14), 1776–1788. <https://doi.org/10.1177/0333102419882474>