

# IDENTIFICAÇÃO DAS RELAÇÕES DE CAUSALIDADE ENTRE MIGRÂNEA E DISTÚRBIOS CEREBROVASCULARES: UMA REVISÃO INTEGRATIVA

Ana Vitória Romualdo de França <sup>1\*</sup>; Tobias Barros Madruga <sup>1</sup>; Vanessa de Oliveira e Silva <sup>1</sup>; Luciana Karla Viana Barroso <sup>2</sup>

1. Universidade Federal de Campina Grande (UFCG), Centro de Ciências Biológicas e da Saúde (CCBS), Acadêmicos de Medicina. 2. Universidade Federal de Campina Grande (UFCG), Centro de Ciências Biológicas e da Saúde (CCBS), Professora Adjunta da UFCG na Matéria de Anatomia Humana.

\* <mailto:anavitoriarfranca@gmail.com>

## RESUMO

**INTRODUÇÃO:** A enxaqueca é prevalente em 18% da população, sendo mais frequente em mulheres. Os portadores da migrânea desenvolvem sintomas crônicos e incapacitantes, que reduzem a produtividade no trabalho e prejudicam o convívio social. Apesar da importância clínica e epidemiológica, há poucos estudos sobre a relação entre migrânea e sua influência em distúrbios cerebrovasculares, sendo uma situação de difícil entendimento e tratamento para os profissionais que trabalham na área. O objetivo dessa revisão será entender a associação entre a enxaqueca e os distúrbios cerebrovasculares. **METODOLOGIA:** Trata-se de uma revisão integrativa, usando artigos das bases de dados PubMed, BVS, Scielo, Cochrane e Scopus. Foram incluídos estudos realizados com humanos e animais nos últimos 10 anos, nos idiomas Português, Inglês e Espanhol. Os parâmetros de exclusão foram: artigos duplicados, fuga ao tema, revisões e trabalhos não disponíveis. O coeficiente de Kappa não foi calculado. **RESULTADOS:** Os estudos convergem acerca da prevalência de Acidente Vascular Cerebral (AVC), Ataque Isquêmico Transitório (AIT) e Amnésia Global Transitória (AGT) nos pacientes com migrânea, em especial naqueles com aura. Topiramato e os Bloqueadores de Cálcio se mostraram drogas com bons resultados para prevenção de crises de migrânea. Não foram encontrados consenso acerca da fisiopatologia vascular da enxaqueca. **DISCUSSÃO:** Prevalência na população enxaquecosa de AVC Isquêmico e Hemorrágico, AGL e AIT, com possível relação entre esses achados e a presença do Forame Oval Patente (PFO), aura e idade do paciente. **CONCLUSÃO:** Encontrou-se associação entre migrânea e distúrbios cerebrovasculares, especialmente nos casos com aura e em correlações fisiopatológicas relacionadas ao PFO, às embolias paradoxais e às disfunções de coagulação. São necessários mais estudos para comprovar essa casualidade e confirmar os benefícios do tratamento com Topiramato e Bloqueador de Cálcio.

**PALAVRAS-CHAVE:** Migrânea; Enxaqueca; Distúrbios cerebrovasculares; Neurologia Clínica.

## ABSTRACT

**INTRODUCTION:** Migraine is prevalent in 18% of the population, being more frequent in women. Migraine carriers develop chronic and disabling symptoms, which reduce work productivity and impair social life. Despite its clinical and epidemiological importance, there are few studies on the relationship between migraine and its influence on cerebrovascular disorders, making it a difficult situation to understand and treat for professionals working in the area. The aim of this review will be to understand

the association between migraine and cerebrovascular disorders. **METHODOLOGY:** This is an integrative review, using articles from the PubMed, BVS, Scielo, Cochrane and Scopus databases. Studies carried out with humans and animals in the last 10 years, in Portuguese, English and Spanish, were included. Exclusion parameters were: duplicate articles, escape from the topic, reviews and unavailable works. Kappa coefficient was not calculated. **RESULTS:** Despite the disagreement on the vascular pathophysiology of migraine, studies converge on the prevalence of Stroke (CVA), Transient Ischemic Attack (TIA) and Transient Global Amnesia (TGT) in patients with migraine, especially in those with aura. Topiramate and calcium blockers had lower risks. **DISCUSSION:** Prevalence of Ischemic and Hemorrhagic Stroke, AGL and TIA in the migraine population, with a possible relationship between these findings and the presence of the patent foramen ovale (PFO), aura and patient age. There must be care in the drug treatment, avoiding the worsening of symptoms. **CONCLUSION:** An association was found between migraine and cerebrovascular disorders, especially in cases with aura and in pathophysiological correlations related to PFO, paradoxical embolisms and coagulation disorders.

**KEYWORDS:** *Migraine; Cerebrovascular disorders; Clinical Neurology.*

## INTRODUÇÃO

A enxaqueca, atingindo a prevalência de 18% da população em geral, apresenta-se como uma preocupação para os órgãos de saúde mundiais<sup>1</sup>. O perfil epidemiológico dessa síndrome é apresentada por maioria feminina, sendo cerca de 60% a 75% do total de casos<sup>2</sup>. Além disso, a manifestação das cefaleias ocorre de maneira precoce, uma vez que aproximadamente 25% dos casos começam durante a primeira década de vida, 55% aos 20 anos e mais de 90% antes dos 40 anos<sup>2</sup>. No tocante ao quadro clínico, os pacientes podem desenvolver sintomas crônicos e geralmente incapacitantes. Esses podem se agrupar em prodrômicos, com ocasional desregulação do humor, do apetite e da cognição, e nas cefaleias recorrentes, geralmente, bilaterais e com caráter pulsátil, associadas, muitas vezes, a náuseas, vômito, fotofobia, fonofobia, osmofobia e mal-estar<sup>2</sup>.

Outrossim, é importante ressaltar a diferenciação entre os casos de migrânea a partir da apresentação ou não da aura, respectivamente, enxaqueca clássica ou comum<sup>3</sup>. Neste sentido, precedendo as cefaleias, as auras configuram-se como sintomas neurológicos transitórios os quais desencadeiam mais comumente alterações visuais, em especial defeitos hemianópicos de campo visual, escotomas (pontos cegos) e cintilações (pontos brilhantes) que aumentam de tamanho e se disseminam periféricamente<sup>3</sup>. Ademais, apresentar episódios quase diários de dor de cabeça, resultando em um número superior a 15 episódios mensais com características de migrânea em mais de 8 dias, pode caracterizar a cefaleia crônica ou transformada, com sintomas da cefaleia tensional e pode-se encaixar como subgrupo desse caso a cefaleia decorrente do uso excessivo de medicamentos.<sup>3,4</sup>

Mediante o contexto, notam-se os significativos impactos negativos na qualidade de vida do paciente com migrânea, cujos sintomas promovem perdas que se estendem desde a redução da produtividade no trabalho aos prejuízos no convívio social.<sup>5</sup>

Com intuito de buscarem alternativas para essa realidade, os enxaquecosos podem representar até 60% das consultas em centros especializados de cefaleias e, mesmo assim, esses indivíduos ainda sofrem em decorrência de seu manejo ser mais complexo, bem como de sua pior resposta a tratamentos.<sup>6</sup> Devido a essa complexidade, tal quadro de cefaleia crônica e incapacitante pode instigar dúvidas sobre possíveis relações com fenômenos vasomotores encefálicos, quer sendo um reflexo, quer favorecendo ou não, em algum momento, o desenvolvimento de distúrbios cerebrovasculares.<sup>7</sup>

Sob este viés, é importante pontuar que as doenças cerebrovasculares se configuram um grupo heterogêneo de condições patológicas. Todavia, observa-se, de forma convergente, aspectos de disfunção no tecido cerebral por desequilíbrios no aporte de oxigênio e outros nutrientes. Neste sentido, são encontradas, frequentemente, fisiopatologias associadas a isquemias, a hemorragias ou ainda a ataque isquêmico transitório. Esses quadros encontram-se relacionados, grandemente, a déficits neuropsicológicos e somáticos motores, bem como à significativa mortalidade.<sup>8,9</sup>

No entanto, ao consultar a literatura disponível, poucas são as informações recentes sobre o tema, além de que muitos profissionais, por este motivo, não têm um direcionamento ou conhecimento para a prevenção das consequências vasculares da migrânea. Além disso, a sistematização desses novos conhecimentos disponíveis também necessita de atenção. Por isso, tomando como base a fisiopatologia da enxaqueca, incluindo a relação com fenômenos vasomotores encefálicos, busca-se analisar, além da cefaleia crônica e incapacitante, a associação e o desenvolvimento de distúrbios cerebrovasculares. Dessa forma, tem-se como objetivo entender a associação entre a enxaqueca e os distúrbios cerebrovasculares em pacientes com enxaqueca crônica incapacitante.

## METODOLOGIA

Trata-se de uma Revisão Integrativa da Literatura e, para isso, foram seguidas seis etapas essenciais para a sua elaboração: delimitação da questão de pesquisa; busca nas bases literárias mediante o estabelecimento de critérios de inclusão e exclusão; categorização das informações; análise crítica dos estudos selecionados; interpretação e discussão dos resultados e apresentação da síntese.<sup>10</sup> Sendo assim, foi estabelecida a seguinte questão norteadora: “Qual a relação entre a enxaqueca e o desenvolvimento de doenças cerebrovasculares em pacientes neurológicos?”.

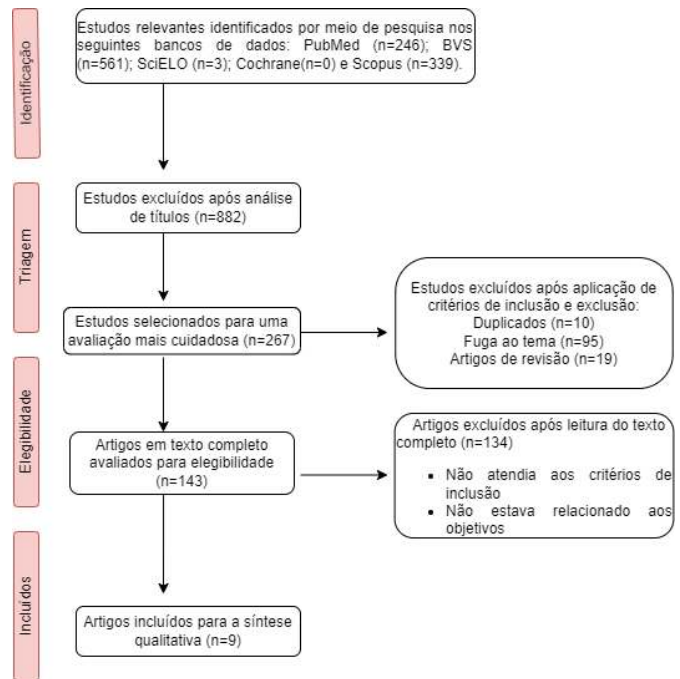
A pesquisa eletrônica foi realizada entre os meses de janeiro a dezembro de 2021, sendo a última busca realizada em 09 de dezembro de 2021, nas seguintes bases de dados: PubMed (National Library of Medicine and National Institute of Health) e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), SciELO, Cochrane e Scopus. Foram incluídos artigos relacionados ao tema (que tratavam da relação entre a enxaqueca e algum distúrbio cerebrovascular) e que estavam disponíveis em texto completo. Os filtros utilizados em ambas as bases foram: artigos com texto completo disponível de humanos e animais, publicados nos últimos dez anos nos idiomas Inglês, Português e Espanhol. Foram excluídos artigos duplicados que fugiam ao tema, artigos não disponíveis e artigos de revisão.

Além disso, foram selecionados para a pesquisa os descritores "Migraine Disorders" AND "Cerebrovascular Disorders", todos consultados em língua inglesa nas bases do DeCS (Descritores em Ciências da Saúde) e MeSH (Medical Subject Headings), os quais foram conectados com o operador booleano (AND). Em todas as bases, a seguinte combinação foi aplicada: “Migraine Disorders AND Cerebrovascular Disorders”. Ademais, o processo seletivo dos artigos seguiu por análise de títulos e resumos como manda as recomendações PRISMA (Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) e, por fim, foi construído um fluxograma representativo do processo de seleção desta revisão, visualizado abaixo (Figura 1).

Em primeiro lugar, foram obtidos, antes da aplicação dos filtros, os seguintes resultados: 831 artigos no PubMed, 2.395 na BVS, 5 artigos na SciELO; 1 na Cochrane e 2.850 artigos na Scopus, dando um total de 6.082 artigos. Após a aplicação dos filtros descritos na metodologia, 1.149 artigos foram encontrados nas plataformas. Destes, 103 foram excluídos pelos seguintes motivos: duplicados, fuga ao tema, artigos indisponíveis e artigos de revisão. Os restantes foram direcionados para uma análise mais cuidadosa, a partir da leitura do título de cada artigo, aqueles que não tinham relação com Migrânea ou Distúrbios Cerebrovasculares foram descartados e não foram incluídos nos resultados. Os demais artigos foram lidos, sendo excluídos aqueles que citaram Migrânea e Distúrbios Cerebrovasculares de forma isolada, ou seja, não abordavam

a relação entre as duas condições. Feita essa análise, apenas 9 preencheram adequadamente todos os critérios de inclusão e foram selecionados para análise qualitativa (figura 1).

**Figura 1. Fluxograma de seleção dos estudos de acordo com recomendações PRISMA.**



Fonte: Autor.

## RESULTADOS

A partir da leitura dos artigos selecionados, foram descritos os principais achados conforme a Tabela I, que contém a caracterização dos trabalhos científicos publicados na literatura sobre associação de Migrânea a Distúrbios Cerebrovasculares sumarizados em referência, amostra, objetivos ou metodologia e resultados. Com relação aos estudos selecionados, encontrou-se variedade nas metodologias dos estudos em análise: dois estudos de coorte, quatro transversais, um comentário editorial e um prospectivo observacional (Tabela 1).

Mediante o exposto, aliando conhecimentos acerca de fisiopatologia, observou uma concordância (n = 3) sobre a associação de migrânea e distúrbios cerebrovasculares nos artigos analisados.<sup>1, 11, 13</sup> Quando são considerados aspectos de causa vascular, procura-se ratificar ou não uma correlação geral entre enxaqueca e distúrbios vasculares. Nesse sentido, a presença de PFO, com suas embolias paradoxais secundárias, foi apontada duas vezes como possível causa de desenvolvimento de migrânea.<sup>1,11</sup> No entanto, ao analisar a insuficiência valvar da veia jugular interna, não foram encontradas discrepâncias entre enxaquecosos e grupo-controle.<sup>12</sup> Mesmo assim, anormalidades características da velocidade e do fluxo da reatividade vasomotora foram achadas em pacientes com migrânea durante o intervalo sem dor de cabeça.<sup>13</sup>

**Tabela 1 - Caracterização dos artigos analisados sumarizados em referência, amostra, tipo de estudo e resultados.**

Referência	Amostra	Tipo de estudo	Associações entre migrânea e distúrbios cerebrovasculares
<i>Daniela Trabattoni et al. (2011)<sup>1</sup></i>	Total de pacientes (n = 305) com PFO que foram submetidos a fechamento percutâneo com implantação de um Amplatzer PFO Occluder entre março de 2000 e setembro de 2009.	Estudo prospectivo observacional	No geral, 89% dos 77 pacientes com M tiveram alívio: 46% dos pacientes afirmaram que sua enxaqueca cessou depois que o PFO foi fechado, e 43% tiveram uma redução (> 50%) na frequência e severidade de seus sintomas de enxaqueca. Apenas 10% dos pacientes alegaram que não houve mudança em suas enxaquecas.
<i>Jonathan Tobis (2011)<sup>11</sup></i>	Não apresentou	Comentário editorial	Análise do autor: o risco aproximado de Acidente Vascular Cerebral (AVC) (em alguém com Forame Oval Patente (PFO) configura-se 1 em 1000 por ano. Pessoas com migrânea apresentam duas vezes mais riscos de AVC. Estima-se que isso se deve ao PFO e a uma embolia paradoxal.
<i>Izabela Domitrz et al. (2013)<sup>12</sup></i>	Total de pacientes (n = 70), sendo 44 com enxaqueca sem aura e 26 com aura típica. Observou-se também um grupo-controle (n = 42).	Estudo transversal	Encontrou-se, com a ajuda de ultrassom, similaridade da IIVVJ entre pacientes com enxaqueca e indivíduos saudáveis (51% versus 40%, p = 0,26). Também os valores médios de duração do fluxo retrógrado foram semelhantes em ambos grupos (p = 0,14).
<i>Thomas-Martin Wal-lasch et al. (2012)<sup>13</sup></i>	Total de pacientes (n = 114), sendo 60 com M, 38 com M+TTH e 16 com M+MOH. Grupo-controle (n = 60).	Estudo transversal	Verificou-se que a reatividade vasomotora em pacientes com migrânea apresentava anormalidades características da velocidade e do fluxo. Tanto a CVR (para a direita, p < .001; para a esquerda, p < .001) quanto a CPVR (para a direita, p < .001; para a esquerda, p < .001) foram aumentadas em M em comparação com os controles saudáveis combinados com a idade.
<i>Ronit Gilad et al. (2014)<sup>14</sup></i>	Três grupos de pacientes foram analisados: o primeiro (n = 163) abrangeu enxaquecosos sem aura com início de sintomas a partir de 50 anos, o segundo (n = 50) incluiu pacientes idosos com apresentação de enxaqueca com aura, considerando seus riscos vasculares e o terceiro caracteriza o grupo-controle.	Estudo transversal	Verificou-se que o grupo de pacientes idosos que sofrem com enxaqueca com aura apresentou fatores de risco vascular maior em relação ao grupo sem aura. Fatores de risco vasculares são: hipertensão, níveis elevados de lipídios séricos, diabetes mellitus e doença cardiovascular.
<i>Giuseppe Mancia et al. (2011)<sup>15</sup></i>	Total de pacientes (n = 2973) divididas em: pacientes apenas com hipertensão (n = 1271), pacientes apenas com M (n = 1185) e pacientes com comorbidades (n = 517), apresentadas simultaneamente.	Estudo multicêntrico e transversal	Pacientes com comorbidade hipertensão-enxaqueca têm uma probabilidade 1,7 maior de apresentar histórico de eventos cerebrovasculares em comparação com aqueles apenas hipertensos. Em pacientes sem outros fatores de risco reconhecidos para AVC, uma história de eventos cerebrovasculares ocorre com mais frequência no grupo da

comorbidade, em comparação com o grupo de hipertensão. No grupo de comorbidades, enxaqueca foi o único fator que explica o aumento da frequência de AVC e AIT.

Minju Yi et al. (2019)<sup>16</sup>

Pacientes com (n = 9.723) e sem (n = 58.191.569) AGT.

Estudo de coorte retrospectivo

Diferenças significativas foram observadas na distribuição de comorbidades médicas. A enxaqueca chegou a ser quase cinco vezes mais prevalente no grupo AGT em comparação com o grupo não-AGT (4,94% versus 0,76%).

Veena Hoffman et al. (2019)<sup>17</sup>

Total de pacientes (n = 119.243), todos com M. Observou-se também um grupo-controle. Dados coletados, entre 2010 e 2015, do Optum Research Banco de Dados (EUA).

Estudo transversal, descritivo e analítico

Buscou-se quantificar os riscos cerebrovasculares e cardiovasculares advindos com os tratamentos profiláticos para enxaqueca: Topiramato, cardiovasculares, antidepressivos e outros anticonvulsivantes. Na análise de caso-controle, risco aumentado de vários resultados foram observados com todos os métodos profiláticos quando comparado ao não uso desses tratamentos, exceto para Topiramato e bloqueadores dos canais de cálcio. Os pacientes em uso de Topiramato tinham risco de mortalidade menor em contraste com a administração de antidepressivo e de outros anticonvulsivantes.

McKinley et al. (2021)<sup>27</sup>

A amostra do estudo foi composta de um total de 37.893 pacientes, sendo 21.990 de pacientes sem história de DCV e 15.903 com história de DCV.

Estudo de coorte retrospectivo

Entre os pacientes sem uma história de doença cardiovascular, 1789 teve um acidente vascular cerebral isquêmico e 3552 teve um evento de CHD. Em comparação com pacientes sem enxaqueca, aqueles com enxaqueca que estavam tomando um medicamento opioide tiveram um risco maior de acidente vascular cerebral isquêmico, enquanto aqueles que tomaram um triptano tiveram um risco menor de eventos de CHD. Entre os pacientes com história de DCV, 2960 teve um acidente vascular cerebral isquêmico e 7981 teve um evento de CHD.

*Legenda: Amnésia Global Transitória (AGT); Migrânea (M); Migrânea mais Dor de Cabeça tipo Tensão (M+TTH); Migrânea mais Dor de Cabeça por Uso Excessivo de Medicamentos (M+MOH); Resposta Autônoma Cerebrovascular (CVR); Resposta Autônoma Centro Periférica (CPVR); Manobra de Valsalva (VM); Forame Oval Patente (PFO); Acidente Vascular Cerebral (AVC); Acidente Isquêmico Transitório (AIT); Incompetência Valvar da Veia Jugular Interna (IVVJI); DCV: Doença Cardiovascular; CHD: Doença Coronariana. Fonte: Autor.*

No tocante a possíveis desfechos observados nos artigos selecionados, a cefaleia crônica em questão, em especial a com aura, causou impacto tanto nos índices de fatores de risco vascular quanto no desenvolvimento de distúrbios cerebrovasculares. Sob esse viés, idosos enxaquecosos com aura apresentaram, em relação aos sem aura, maiores riscos de comorbidade com hipertensão, níveis elevados de lipídios séricos, diabetes mellitus e doença cardiovascular.<sup>14</sup> Além disso, pacientes com hipertensão e migrânea se mostram mais predispostos ao AVC quando comparados àqueles apenas sem hipertensão.<sup>15</sup> A partir disso, AVC, AIT e AGT foram descritos como os principais possíveis desfechos cerebrovasculares para aqueles com migrânea,<sup>11,15,16,17</sup> cujos tratamentos profiláticos

disponíveis, a depender do caso, podem ainda favorecer esses riscos.<sup>17</sup>

## DISCUSSÃO

Em primeiro lugar, vale ressaltar a possível relação entre o PFO e a enxaqueca, conexão mostrada também em outras revisões.<sup>18,19</sup> O PFO configura-se como a persistência no adulto de uma comunicação direta entre os átrios direito e esquerdo do coração. Embora o mecanismo de ação não seja claramente descrito, identificou-se que 90% dos pacientes apresentaram alguma melhoria no quadro de enxaqueca após submetidos ao fechamento do PFO, entre os benefícios, destacam-

se a interrupção ou a redução na frequência e na severidade na manifestação da cefaleia.<sup>1</sup>

Neste mesmo artigo, apontou-se uma embolia paradoxal secundária ao PFO como a causa, ao menos em parte, do risco duas vezes maior de AVC em alguém com migrânea.<sup>11</sup> Sugere-se a formação de coágulos sanguíneos ou tampões de plaquetas, mediante esse shunt, como uma das causas do AVC em pacientes que têm enxaqueca, principalmente aquela com aura.<sup>20</sup> Além disso, um estudo de coorte dinamarquês mostrou que a enxaqueca se relacionava a um risco aumentado de tromboembolismo venoso e fibrilação atrial, estabelecendo ligação com o possível aumento de AVC nessa população.<sup>21</sup>

Outrossim, ressalta-se o estudo acerca dos efeitos da reatividade cerebrovascular durante a manobra de Valsalva (VM) em pacientes com enxaqueca.<sup>13</sup> A fim de avaliar a hipótese de que a enxaqueca é um distúrbio crônico do sistema nervoso simpático,<sup>22</sup> utilizou-se a VM, haja vista suas características rápidas de alterações no fluxo sanguíneo arterial (ou pressão arterial, ABP), eficaz para testar a resposta dinâmica autorregulatória cerebrovascular.<sup>13</sup> Utilizando-se o Ultrassom Doppler Transcranial (TCD), verificaram-se anormalidades características da velocidade e do fluxo na reatividade vasomotora em pacientes com migrânea, o que sustenta a hipótese da hiperresponsividade simpaticamente mediada em migrânea durante o intervalo sem dor de cabeça.<sup>13</sup>

Entretanto, há controvérsias sobre a significância da causa vascular da migrânea. Uma pesquisa centrada na observação, em pacientes enxaquecosos, da IVVJI – única válvula venosa entre coração e cérebro, cuja função, dentre outras, é evitar a transmissão do aumento da pressão venosa do tórax durante a VM – foi encontrada semelhanças, observadas por ultrassom na IVVJI durante a manobra, entre pacientes com enxaqueca e indivíduos saudáveis. Também foram semelhantes em ambos os grupos os valores médios de duração do fluxo retrógrado.<sup>12</sup>

Conforme as descrições precedentes, não se entende plenamente a fisiopatologia dos casos de migrâneas, mas conjecturas podem ser feitas e, em geral, a coagulação em enxaquecosos apresenta-se alterada com níveis mais elevados de agregação plaquetária, de fator de von Willebrand, bem como de estados hipercoaguláveis.<sup>23</sup> Esse quadro de coagulação, somado principalmente a mutações genéticas, a disfunções endoteliais e a despolarização disseminada, formam um conjunto de prováveis mecanismos envolvidos na relação de causa da migrânea e distúrbios cerebrovasculares.<sup>20</sup> Além disso, ao se tratar exclusivamente da migrânea com aura, encontrou-se uma depressão alastrante cortical, a qual reconhecidamente predispõe o cérebro para hipoperfusão cerebral e isquemia arterial.<sup>24</sup>

Embora existam tais discrepâncias quanto à causalidade da enxaqueca, as hipóteses existentes embasam uma maior concordância sobre a correlação entre migrânea e distúrbios cerebrovasculares, especialmente nos quadros de enxaqueca com aura e de fatores de risco vascular associados.<sup>11,15-17</sup> Nesse âmbito, estudos estatísticos atuais e antigos confluem no sentido de evidenciar que a frequência das crises de enxaqueca e o risco de AVC estão fortemente correlacionados<sup>25,26</sup>. Além disso, um dos estudos selecionados<sup>27</sup> identificou que os pacientes com enxaqueca que tomavam opioides apresentavam maior risco de acidente vascular cerebral isquêmico, em comparação com os pacientes que tomavam triptano.

O uso de opioides não é recomendado por nenhuma diretriz de tratamento da enxaqueca. E no estudo em questão<sup>27</sup>, o uso de opioides foi associado a um risco aumentado de eventos cardiovasculares. Esta associação pode ser mediada por receptores opioides no sistema cardiovascular. Por exemplo, foi sugerido que o uso crônico de opioides pode aumentar o risco de acidente vascular cerebral isquêmico por meio de uma expressão alterada de proteínas de junção apertada que poderia resultar em uma ruptura na barreira hematoencefálica.<sup>28</sup> Enquanto que os pacientes que usavam triptano apresentavam um risco menor de AVE, o que pode ser explicado pelo fato de que os médicos prescrevem seletivamente triptanos para aqueles pacientes com história de enxaqueca que apresentam menor risco de eventos cardiovasculares futuros.<sup>29</sup>

Convém mostrar os dados de uma metanálise com 16 estudos de coorte, os quais delinearam a maior prevalência de transtornos cerebrovasculares na população com enxaqueca. Os resultados mostram que os enxaquecosos apresentaram maior risco de acidente vascular, tanto isquêmico quanto hemorrágico.<sup>26</sup> Além disso, na análise geral, apresentar enxaqueca com aura, quando comparada à sem aura, mostrou piores desfechos cardiovasculares e cerebrovasculares, incluindo AVC (ambos isquêmicos e hemorrágicos). Neste artigo não houve diferença notável relacionada ao sexo.<sup>26</sup> No entanto, outro evidenciou a preocupante administração de contraceptivos hormonais para as mulheres com aura em comparação com aquelas sem enxaqueca e sem uso combinado desses medicamentos: uma probabilidade seis vezes maior de ocorrência de AVC.<sup>30</sup>

De outra parte, também foi correlacionado o risco de desfechos vasculares do cérebro para a apresentação simultânea de fatores de riscos vasculares. Neste sentido, encontrou-se que a comorbidade enxaqueca-hipertensão favorece em 1,7 vezes o aumento de AVC e Acidente Isquêmico Transitório (AIT) quando comparada com apresentação somente de hipertensão.<sup>15</sup> A prevalência de migrânea foi a única explicação sugerida para a prevalência dessas doenças no grupo comorbidade.<sup>15</sup> Além disso, ao estudar somente pacientes com 50 anos ou mais, constatou-se que o grupo de pacientes idosos

que sofrem de enxaqueca com aura apresentou fatores de risco vascular maiores em relação ao grupo sem aura.<sup>14</sup>

Para além do AVC e do AIT, a Amnésia Global Transitória (AGT) também se apresentou como um dos desfechos cerebrovasculares possíveis para aqueles com migrânea.<sup>16</sup> Também de etiologia incerta, a AGT já foi confundida com um tipo de migrânea com aura.<sup>31, 32</sup> Essa hipótese torna-se refutada uma vez que a AGT se configura autolimitada, com tempo limitado e determinado, como também, na maioria das vezes, afeta apenas homens idosos, contrariando as estatísticas de migrânea.<sup>2</sup> Ainda assim, encontrou-se alta prevalência, quase 5 vezes mais, de enxaqueca no grupo AGT em comparação com o grupo não-AGT (4,94% versus 0,76%).<sup>16</sup>

Por fim, ao pensar em tratamentos profiláticos para enxaqueca, um estudo identificou impactos positivos na prevenção da enxaqueca com conseqüente melhora na qualidade de vida com uso do Topiramato, dos betabloqueadores e da Toxina Botulínica.<sup>33</sup> Em outro estudo verificaram-se riscos em potencial, incluindo AVC, para os pacientes em uso de antidepressivos e outros anticonvulsivantes, quando comparados àqueles em uso de Topiramato e de bloqueadores dos canais de cálcio.<sup>17</sup> Contudo, o mesmo estudo relata ter detectado aumento de AIT entre os pacientes em uso do Topiramato, apesar da aparente ausência de causalidade, portanto são necessários mais estudos para identificar tal relação.<sup>17</sup> Embora ainda fatores, como gravidade da enxaqueca, frequência e outras indicações, necessitem de maiores análises concernente à área terapêutica, a atenção a esses resultados pode evitar maior risco de distúrbios cerebrovasculares nos pacientes com migrânea.<sup>17</sup>

Quanto às limitações do presente estudo, encontram-se a quantidade limitada de trabalhos que envolvessem as relações propostas e a falta de publicações mais recentes. Além disso, a divergência entre as metodologias verificadas dificultou a análise dos mesmos, prejudicando a concordância entre os resultados obtidos.

## CONCLUSÃO

Diante do exposto, a associação entre migrânea e a apresentação de distúrbios cerebrovasculares foi evidenciada pelos estudos que relataram relação entre enxaquecas e defeitos anatômicos e com patologias como acidente vascular e hipertensão, especialmente naqueles com sintomas de aura, precedendo a cefaleia durante a crise de enxaqueca. Mesmo assim, tornam-se pertinentes também atualizações nesses índices a partir da leitura dos artigos selecionados e outros usados nesta revisão.

No tocante à patogênese, permanecem controvérsias sobre a teoria vascular da migrânea, o que não contradiz, até o momento, as estatísticas de AVC, AIT ou AGT, além de outras doenças cerebrovasculares, entre os enxaquecosos. Além

disso, tratamentos profiláticos com Topiramato e Bloqueador de Cálcio para enxaqueca precisam de maior atenção como objeto de estudo a fim de estabelecer uma terapêutica segura com riscos cerebrovasculares mínimos.

Quanto às limitações do presente estudo, encontram-se a quantidade limitada de trabalhos e a variedade de metodologias utilizadas que dificultou a análise.

Por fim, espera-se que os resultados deste artigo sirvam como incentivo para que novos estudos sejam realizados e que sejam elaboradas novas metodologias para avaliar com maior precisão a relação entre migrânea e distúrbios cerebrovasculares, além de identificar tratamentos medicamentosos que possam ajudar a prevenir e tratar crises de migrânea.

## CONFLITOS DE INTERESSE

Todos os autores declaram que não há quaisquer conflitos de interesses envolvidos.

## FINANCIAMENTO

Esse artigo não foi financiado.

## REFERÊNCIAS

1. Trabattoni D, Fabbicchi F, Montorsi P, Galli S, Teruzzi G, Grancini L, et al. Sustained long-term benefit of patent foramen ovale closure on migraine. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2011;77(4):570-4.
2. Greenberg DA, Aminoff MJ, Simon RP. Headache and facial pain. *Clinical Neurology*, 8th ed. New York: The McGraw-hill Global Education Holdings; 2012. p. 151-2.
3. Greenberg DA, Aminoff MJ, Simon RP. Headache and facial pain. *Clinical Neurology*, 8th ed. New York: The McGraw-hill Global Education Holdings; 2012. p. 153-5.
4. DODICK: Dodick, D. W., Loder, E. W., Manack Adams, A., Buse, D. C., Fanning, K. M., Reed, M. L., & Lipton, R. B. (2016). Assessing barriers to chronic migraine consultation, diagnosis, and treatment: results from the Chronic Migraine Epidemiology and Outcomes (CaMEO) study. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*, 56(5), 821-34.
5. Bigal ME, Fernandes LC, Bordini CA, Speciali JG. Custos hospitalares das cefaléias agudas em uma unidade de emergência pública brasileira. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria.* 2000; 58: 664-70.
6. Siberstein SD, Lipton RB, Solomon S, Mathew NT. Classification of daily and near-daily headaches: proposed revisions to the IHS criteria. *Headache.* 1994; 34(1):1-7.
7. Agostoni, E. C., & Longoni, M. (2018). Migraine and cerebrovascular disease: still a dangerous connection?. *Neurological Sciences*, 39(1), 33-7.
8. Muñoz-Collazos, M. (2020). Enfermedad cerebrovascular. *Acta neurológica Colombia.*[en internet].

9. Yamamoto, F. I. (2009). Doenças cerebrovasculares. *Clinica Médica*. São Paulo, 407-30.
10. Mendes KDS, Silveira RCdCP, Galvão CM. Revisão integrativa: método de pesquisa para a incorporação de evidências na saúde e na enfermagem. *Texto & Contexto - Enfermagem*. 2008; 17:758-64.
11. Tobis J. Patent foramen ovale and migraine headaches: the saga continues. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2011;77(4):575-6.
12. Domitrz I, Styczynski G, Wilczko J, Gadomska L, Parzuchowska B, Domitrz W, et al. Internal jugular vein valve insufficiency is not increased in migraine: an ultrasound study in migraine patients and control participants. *The journal of headache and pain*. 2013; 14:78.
13. Wallasch TM, Beckmann P, Kropp P. Cerebrovascular reactivity during the Valsalva maneuver in migraine, tension-type headache and medication overuse headache. *Funct Neurol*. 2011;26(4):223-7.
14. Gilad R, Boaz M, Dabby R, Finkelstein V, Rapoport A, Lampl Y. Migraine and vascular risk factors in the elderly. *Geriatr Gerontol Int*. 2014;14(1):220-5.
15. Mancia G, Rosei EA, Ambrosioni E, Avino F, Carolei A, Daccò M, et al. Hypertension and migraine comorbidity: prevalence and risk of cerebrovascular events: evidence from a large, multicenter, cross-sectional survey in Italy (MIRACLES study). *J Hypertens*. 2011;29(2):309-18.
16. Yi M, Sherzai AZ, Ani C, Shavlik D, Ghamsary M, Lazar E, et al. Strong Association Between Migraine and Transient Global Amnesia: A National Inpatient Sample Analysis. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2019;31(1):43-8.
17. Hoffman V, Xue F, Ezzy SM, Yusuf A, Green E, Eisele O, et al. Risk of cardiovascular and cerebrovascular events and mortality in patients with migraine receiving prophylactic treatments: An observational cohort study. *Cephalalgia*. 2019;39(12):1544-59.
18. Kumar, P., Kijima, Y., West, B. H., & Tobis, J. M. (2019). The connection between patent foramen ovale and migraine. *Neuroimaging Clinics*, 29(2), 261-70.
19. Hildick-Smith, D., & Williams, T. M. (2017). Patent Foramen Ovale and Migraine Headache. *Interventional cardiology clinics*, 6(4), 539-45.
20. Diener HC, Kurth T, Holle D. Practical implications of the migraine cardio- and cerebrovascular association: unmet needs of patients. *Cephalalgia*. 2015;35(2):140-5.
21. Adelborg K, Szépligeti SK, Holland-Bill L, Ehrenstein V, Horváth-Puhó E, Henderson VW, et al. Migraine and risk of cardiovascular diseases: Danish population based matched cohort study. *BMJ*. 2018;360:k96.
22. Peroutka SJ. Migraine: a chronic sympathetic nervous system disorder. *Headache*. 2004;44(1):53-64.
23. Martínez-Sánchez P, Martínez-Martínez M, Fuentes B, Cuesta MV, Cuéllar-Gamboa L, Idrovo-Freire L, et al. Migraine and hypercoagulable states in ischemic stroke. *Cephalalgia*. 2011;31(16):1609-17.
24. Pietrobon D, Moskowitz MA. Pathophysiology of migraine. *Annu Rev Physiol*. 2013;75: 365-91.
25. Etmnan M, Takkouche B, Isorna FC, Samii A. Risk of ischaemic stroke in people with migraine: systematic review and meta-analysis of observational studies. *Bmj*. 2005;330(7482):63.
26. Mahmoud AN, MenAITs A, Elgendy AY, Qazi A, Barakat AF, Saad M, et al. Migraine and the risk of cardiovascular and cerebrovascular events: a meta-analysis of 16 cohort studies including 1 152 407 subjects. *BMJ Open*. 2018;8(3):e020498.
27. McKinley EC, Lay CL, Rosenson RS, Chen L, Chia V, Colantonio LD, et al. Risco de acidente vascular cerebral isquêmico e doença coronariana associada à enxaqueca e medicamentos para enxaqueca entre adultos mais velhos. *Journal of Headache and Pain*. 2021; 22 (1).
28. Feng Y, He X, Yang Y, Chao D, H. Lazarus L, Xia Y. Pesquisa atual sobre a função do receptor de opióides. *Curr Drug Targets*. 2012; 13 (2): 230-46.
29. Roberto G, Raschi E, Piccinni C, Conti V, Vignatelli L, D'Alessandro R, de Ponti F, Poluzzi E. Eventos cardiovasculares adversos associados a triptanos e ergotaminas para o tratamento da enxaqueca: revisão sistemática de estudos observacionais. *Cephalalgia*. 2015;35 (2): 118-31
30. Champaloux SW, Tepper NK, Monsour M, Curtis KM, Whiteman MK, Marchbanks PA, et al. Use of combined hormonal contraceptives among women with migraines and risk of ischemic stroke. *Am J Obstet Gynecol*. 2017;216(5):489.e1-e7.
31. Olesen J, Jorgensen MB. Leao's spreading depression in the hippocampus explains transient global amnesia: A hypothesis [press release]. United Kingdom: Blackwell Publishing 1986.
32. Lauritzen M. Pathophysiology of the migraine aura. The spreading depression theory. *Brain*. 1994;117 ( Pt 1):199-210.
33. Stefane T, Napoleão AA, Sousa FAEF, Hortense P. Influência de tratamentos para enxaqueca na qualidade de vida: revisão integrativa de literatura. *Revista Brasileira de Enfermagem*. 2012;65:353-60.