

MIGRÂNEA E ACIDENTE VASCULAR ENCEFÁLICO ISQUÊMICO: REVISÃO DA LITERATURA

ANDRÉ PALMA DA CUNHA MATTA

Médico do Serviço de Neurologia do Hospital Sarah — Brasília. Mestrando do Setor de Cefaléias do Serviço de Neurologia da Universidade Federal Fluminense (UFF).

FRANCISCO JAVIER CAROD ARTAL

Chefe do Serviço de Neurologia da Rede de Hospitais do Aparelho Locomotor — Sarah.

PEDRO FERREIRA MOREIRA FILHO

Chefe do Setor de Cefaléias do Serviço de Neurologia da Universidade Federal Fluminense (UFF). Presidente da Sociedade Brasileira de Cefaléia.

INTRODUÇÃO

As doenças cerebrovasculares são uma das afecções mais comuns em todo o mundo. O acidente vascular encefálico (AVE) é a segunda maior causa de morte, ficando atrás apenas das doenças cardíacas⁽¹⁾. O câncer situa-se em terceiro lugar. Muitos fatores de risco para o AVE foram identificados, alguns deles modificáveis, como hipertensão arterial, dislipidemia e tabagismo, e outros não-modificáveis, como idade, história familiar e migrânea.

Várias formas de classificação foram propostas para o AVE⁽²⁾, baseando-se na idade de acometimento, no território arterial envolvido, no calibre dos vasos comprometidos (achados de neuroimagem) e na etiologia (por exemplo, AVE hemorrágico hipertensivo ou AVE isquêmico cardioembólico). Porém, a classificação mais simples e mais usada divide o AVE em dois grandes grupos: o AVE isquêmico (AVEI) e o AVE hemorrágico (AVEH), conforme tenha

ocorrido oclusão ou ruptura dos vasos encefálicos. Mais de 80% dos casos de AVE são isquêmicos⁽³⁾. O ataque isquêmico transitório (AIT), estudado no contexto do AVEI, é definido como um déficit neurológico (ou retiniano) de início abrupto e de rápida resolução, durando menos de 24 horas, secundário a um comprometimento circulatório focal cerebral ou ocular⁽⁴⁾.

A migrânea representa um grupo de cefaléias primárias que tem em comum as seguintes características: localização unilateral, qualidade pulsátil, intensidade moderada ou forte, agravamento da dor por atividades físicas rotineiras e associação com náuseas, fono e fotofobia. As crises, quando não tratadas,

O acidente vascular encefálico (AVE) é a segunda maior causa de morte, ficando atrás apenas das doenças cardíacas.

duram entre 4 e 72 horas e, com frequência, são incapacitantes⁽⁵⁾. Algumas vezes são precedidas por sinais neurológicos focais transitórios, denominados aura. A aura reflete uma disfunção neuronal (e/ou vascular) que se dá ao nível do córtex cerebral ou do tronco encefálico. Dura geralmente entre cinco e 20 minutos, raramente ultrapassando uma hora. Migrêneas com ou sem aura podem coexistir num mesmo paciente. Sua prevalência é estimada em 8,6% entre homens e 20,4% entre mulheres. Estes valores variam muito de acordo com a procedência dos estudos e as características étnicas dos grupos populacionais pesquisados⁽⁶⁾.

A relação entre migrânea e AVE é complexa e alguns aspectos ainda não estão totalmente esclarecidos. Em 1994 foi proposta a classificação atualmente mais aceita a respeito deste tema⁽⁷⁾. De acordo com esta classificação, existem quatro categorias básicas:

- Categoria I: Migrânea e AVE coexistentes, porém não-concomitantes (exemplos: CADASIL, síndrome do anticorpo antifosfolípideo).
- Categoria II: AVE com características clínicas de migrânea (exemplo: malformações arteriovenosas, AIT cardioembólico) – IIA: migrânea sintomática e IIB: AVE simulando migrânea.
- Categoria III: AVE induzido por migrânea (exemplo: infarto migranoso) – IIIA: sem fatores de risco para AVE e IIIB: com fatores de risco para AVE.
- Categoria IV: Relação incerta entre AVE e migrânea (exemplos: AVE após uso de ergotamínicos).

OBJETIVOS

O objetivo básico deste trabalho é revisar os principais aspectos acerca da relação existente entre a migrânea e o AVEI.

São enfocados os seguintes temas:

1. migrânea como fator de risco para o AVEI; 2. AVEI induzido pela migrânea (infarto migranoso); 3. AVEI e drogas usadas no tratamento da migrânea; 4. migrânea e mitocondriopatias; 5. migrânea e CADASIL (“Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy with Subcortical Leukoencephalopathy”); 6. anticorpos anticardiolipina e migrânea e 7. migrânea hemipléica.

São destacados as manifestações clínicas, os dados epidemiológicos e as bases fisiopatológicas de cada uma destas comorbidades da migrânea (a migrânea hemipléica é uma variedade e não uma co-morbidade) e suas possíveis relações com esta modalidade de cefaléia.

Migrânea como fator de risco para acidente vascular encefálico isquêmico (AVEI)

O acidente vascular encefálico é a doença neurológica incapacitante mais comum e a segunda causa de morte em todo o mundo. Sua prevalência em indivíduos acima de 25 anos é de 5 a 8/1.000, crescendo exponencialmente conforme a faixa etária⁽⁸⁾. O AVEI em pacientes jovens (entre 18 e 44 anos) tem sido considerado um fenômeno raro, correspondendo a cerca de 5% de todos os eventos isquêmicos encefálicos⁽⁹⁾.

As causas de AVEI em pacientes jovens são mais variadas do que em pacientes mais velhos, em que predominam os fatores de risco relacionados à aterosclerose. Justamente neste contexto situa-se a migrânea, mencionada na maior parte dos artigos de revisão sobre AVEI em adultos jovens^(9,10). A migrânea é considerada como fator de risco independente para AVEI, tanto em mulheres como em homens, mesmo quando não se leva em consideração o infarto migranoso⁽¹¹⁾. Curiosamente, a história familiar de migrânea, independente de sua presença, também está ligada a maior risco de AVEI⁽¹²⁾.

A incidência anual de AVEI em migranosos é de cerca de 3/100.000 e o risco de recorrência foi estimado em 1% ao ano.

O mecanismo pelo qual a migrânea induz o fenômeno isquêmico seria a prolongada vasoconstrição, que levaria à hipoperfusão e ao infarto encefálico⁽¹⁰⁾. Nesse sentido é razoável supor que a migrânea com aura representa um fator de risco mais significativo do que a sem aura⁽¹¹⁾.

A associação de migrânea com uso de anovulatório oral e tabagismo aumenta ainda mais o risco de AVEI⁽¹¹⁾. Entretanto a simples combinação de migrânea com anovulatório oral em baixas doses (menor de 50mg de estrógenos) não está claramente estabelecida como potencializadora dos riscos para AVEI⁽¹¹⁾.

AVEI induzido pela migrânea: infarto migranoso

Trata-se de uma ocorrência rara, correspondendo a cerca de 1% de

todos os eventos isquêmicos encefálicos. Caracteriza-se pelo surgimento de um déficit neurológico duradouro (> 7 dias) seguindo-se a uma crise de migrânea com aura. Possui como substrato anatomopatológico uma área de isquemia encefálica bem definida e detectável aos estudos de neuroimagem.

Foi proposto que uma prolongada oligoemia cerebral durante a fase de aura seria responsável pela lesão estrutural irreversível do parênquima encefálico⁽¹³⁾. Paradoxalmente, no infarto migranoso os troncos arteriais ou seus principais ramos é que estão envolvidos, enquanto que na aura a microcirculação cortical é que apresenta vasoconstrição.

A disfunção plaquetária levando à agregação destes elementos e aos fenômenos vaso-oclusivos também é uma possível explicação para a isquemia encefálica⁽¹⁴⁾. O território arterial poste-

A associação de migrânea com uso de tabagismo aumenta ainda mais o risco de AVEI.

rior é o mais comumente envolvido, como comprovam os estudos de neuroimagem (sobretudo a arteriografia e a tomografia computadorizada).

O infarto migranoso acomete mais frequentemente as mulheres e felizmente tem um prognóstico funcional bom, com risco de recidiva mínimo⁽¹⁵⁾ (cerca de 1%-4% ao ano).

AVEI e drogas utilizadas no tratamento da migrânea

Os derivados de ergot e os triptanos (mais recentes) estão entre os medicamentos mais utilizados para o tratamento da crise migranosa. Ambos têm reconhecido efeito vasoconstritor, embora os triptanos sejam mais seletivos neste sentido. Para obterem este efeito atuam diretamente sobre receptores serotoninérgicos vasculares.

Os eventos isquêmicos mais relatados com o uso de ergotamínicos são: infarto do miocárdio e angina *pectoris*, insufici-

ência arterial periférica aguda e AVEI. Estes medicamentos não devem, portanto, ser usados por hipertensos graves, coronariopatas, portadores de migrânea basilar ou hemiplégica. Recomenda-se cautela para seu uso em obesos, tabagistas, hipercolesterolêmicos e sedentários.

Os triptanos são, devido à sua seletividade, de uma maneira geral mais seguros do ponto de vista cerebrovascular. Entretanto já foram relatados casos esporádicos de AVEI relacionados ao uso desta classe de antimigranosos⁽¹⁶⁾. Especula-se que seu efeito vasoconstritor possa raramente contribuir para o surgimento de casos esporádicos de AIT⁽¹⁷⁾.

Não está recomendado seu uso em pacientes com fatores de risco cerebrovascular não-controlados.

Migrânea como componente das mitocondriopatias

A encefalopatia mitocondrial com acidose láctica e episódios que mimetizam AVE — MELAS (de *“mitochondrial encephalopathy, lactic acidosis and stroke-like episodes”*) — é uma síndrome distinta caracterizada por ataques recorrentes de cefaléia pulsátil, frequentemente hemicraniana e associada a vômitos repetidos (determinados pela acidose láctica) e convulsões. Episódios *“stroke-like”* acontecem de forma recorrente, levando em boa parte dos casos à cegueira cortical. Outros componentes da síndrome incluem surdez, baixa estatura e fraqueza muscular tipo miopática.

O diagnóstico é confirmado através da presença de fibras rasgadas vermelhas à biópsia muscular, achados de neuroimagem sugestivos de isquemia cerebral em múltiplos territórios vasculares (predominando o posterior) e análise de DNA, que mostra deleções em larga escala ou mutações pontuais no par de base 3243⁽¹⁸⁾.

Ataques recorrentes de cefaléia pulsátil acompanhados de vômitos se assemelham em muito às crises migranosas, e quando associados a um sinal neurológico focal mantido lembram o infarto migranoso. Devido a esta importante semelhança, o diagnóstico de infarto migranoso não deve ser estabelecido até que se afaste a possibilidade de MELAS^(18,19). Nesse sentido recomenda-

se a realização da biópsia muscular em crianças que desenvolvem um déficit neurológico permanente na vigência de um ataque migranoso.

Embora seja menos documentada do que no MELAS, a cefaléia migranosa também pode ocorrer na encefalopatia mitocondrial associada à epilepsia mioclônica e fibras rasgadas vermelhas — MERRF (de “myoclonic epilepsy with ragged-red fibers”) (17).

Na oftalmoplegia externa progressiva e na síndrome de Kerns-Sayre, outras duas mitocondriopatias comumente diagnosticadas, até onde se sabe não foi descrita uma clara associação com migrânea (18).

Migrânea e CADASIL

A arteriopatía cerebral autossômica dominante com infartos subcorticais e leucoencefalopatia — CADASIL (de “cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical leukoencephalopathy”) — foi inicialmente descrita por Van Bogaert em 1955, porém ganhou maior atenção a partir de 1991, quando surgiram os mais recentes relatos de famílias acometidas por esta patologia. Até hoje, entretanto, sua história natural e sua prevalência permanecem incertas (20).

Trata-se de uma afecção autossômica dominante que se manifesta através de desordens afetivas, ataques migranosos,

AIT e AVEIs lacunares que culminam com demência vascular (21).

O locus gênico desta desordem foi mapeado no cromossomo 19p13.1. Recentemente foi identificado seu gene mutante, conhecido como Notch 3, descobrindo-se até o momento 10 diferentes mutações em vários exons (21).

Os achados de neuroimagem incluem leucoencefalopatia difusa e múltiplos infartos lacunares nas regiões subcorticais e nos núcleos da base. Recentemente foi encontrada hipoperfusão frontal, temporal e nos núcleos da base em indivíduos demenciados, através de estudo de tomografia por emissão de um único pósitron (21).

Histologicamente o CADASIL se caracteriza por depósitos granulares extracelulares na camada média das arteríolas cerebrais perfurantes, no vasa nervorum (nervo sural), no músculo estriado e nos vasos da derme.

A apresentação clínica inicia-se por volta dos 36 anos, como um episódio inicialmente diagnosticado como AIT ou AVEI. Nesta época se questionamos os pacientes acerca de um passado migranoso freqüentemente teremos uma resposta positiva. Pode ocorrer migrânea com ou sem aura iniciando-se por volta dos 28 anos (20). Apenas uma minoria de pacientes tem ataques migranosos iniciando tardiamente, o

que sugere que se a migrânea não for um sintoma inicial, dificilmente estará presente em fases mais adiantadas (20).

Outros comemorativos inaugurais incluem depressão, declínio cognitivo e convulsões.

Com a evolução da doença, a maior parte dos pacientes desenvolve demência com achados tipicamente frontais: desinibição, perseveração, abulia, distúrbios da marcha e disfunção esfinteriana. AVEIs acontecem independente do deterioro cognitivo e há relatos de pacientes francamente demenciados sem apresentar déficits neurológicos focais (apenas migrânea com aura) (21).

Anticorpos anticardiolipina e migrânea

Os anticorpos antifosfolípidos são uma família heterogênea de auto-anticorpos associada a fenômenos vaso-occlusivos (22). O sistema nervoso central é o maior sítio de ocorrência de tais fenômenos, que são com freqüência recorrentes e afetam tipicamente adultos portadores de um subtipo especial denominado anticorpo anticardiolipina (23).

Os anticorpos anticardiolipina são, portanto, um fator de risco reconhecido para o AVEI, especialmente o isótipo IgG. Este risco se encontra aumentado na presença de dois ou mais outros fatores, como o tabagismo e a hipertensão.



são, por exemplo. O mecanismo pelo qual isso acontece não está totalmente esclarecido; entretanto foi proposto que a ligação destes anticorpos ao endotélio levaria à lesão de sua superfície, com conseqüente exposição e ativação de fatores pró-trombóticos subendoteliais⁽²⁴⁾. A lesão valvular cardíaca induzida por um mecanismo semelhante também é uma fonte potencial para a embolia cerebral.

Os anticorpos anticardiolipina estão comumente presentes em pacientes migranosos, porém se esta associação é real ou meramente ocasional ainda não está claro. Duas dificuldades surgem quando se pesquisa a relação entre essas duas afecções. A primeira é que ambas são mais prevalentes no mesmo grupo populacional: mulheres jovens. A segunda, tanto a migrânea com aura quanto os episódios de AIT induzidos pelos anticorpos anticardiolipina cursam com déficits neurológicos focais autolimitados⁽²⁴⁾. Além do mais, episódios de AIT ou AVEI podem cursar com cefaléia de características vasculares.

Não é surpreendente, portanto, que a literatura traga achados conflitantes ou inconclusivos sobre este tema. Recente estudo populacional falhou em identificar uma relação clara entre migrânea e anticorpos anticardiolipina⁽²⁴⁾.

Migrânea hemiplégica

Trata-se de uma rara forma de apresentação, caracterizada pela ocorrência de cefaléia pulsátil, paroxística, precedida ou não de aura e associada à hemiplegia, que usualmente regride em 24 horas.

Pode ter ocorrência esporádica ou familiar. Neste último caso geralmente se comporta como uma afecção de caráter autossômico dominante, conhecida como migrânea hemiplégica familiar (MHF).

O gene responsável pela MHF foi localizado em 60% das famílias estudadas em 19p13. O produto gênico defeituoso parece ser a subunidade P/Q do canal de cálcio cérebro-específico⁽²⁵⁾.

Sua prevalência é incerta, situando-se em torno de 4% dos casos de migrânea⁽²⁶⁾.

Seus diagnósticos diferenciais incluem AVEI, AIT, crises epilépticas focais e MELAS.

A hemiplegia pode ser componente da aura e durar menos de uma hora ou permanecer por até vários dias ou semanas (mais raramente). Disfasia, disartria, ataxia cerebelar, alterações do nível de consciência e até mesmo coma já foram descritos em associação com a MHF⁽²⁷⁾.

Resultados de provas complementares incluem eventual pleiocitose líquórica e evidências radiológicas de edema cerebral e hipoperfusão (precedida por hiperperfusão), que se inicia nos lobos frontais e se alastra posteriormente⁽²⁸⁾.

CONCLUSÕES

A relação existente entre migrânea e AVEI é ampla e complexa. Envolve múltiplos fatores e patologias variadas. Em alguns casos, como no infarto migranoso, está muito clara a associação entre essas duas patologias. Em outros, como o CADASIL e a MELAS, migrânea e AVEI parecem ser apenas componentes distintos de uma mesma síndrome clínica. Num outro grupo, representado pela síndrome do anticorpo antifosfolípido, sequer conseguiu-se estabelecer uma clara relação entre as duas afecções. Existe ainda a cefaléia de caráter vascular que acompanha alguns casos de AIT ou AVEI, especialmente os de origem embólica. Por fim, a MHF, que é uma forma rara de migrânea, pode simular um AIT ou AVEI, na medida em que cursa com déficits neurológicos focais mantidos.

Devido à natureza vascular da migrânea, sempre será razoável supor que eventos vasculares cerebrais isquêmicos tenham algum grau de afinidade com esta forma de cefaléia.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- SACCO, R.L. & GORELICK, P. — Risk factors and their management for stroke prevention: Outlook for 1999 and beyond. *Neurology*, 53(Suppl. 4): 15-24, 1999.
- HENERICI, M.G. & SCHWARTZ, A. — Acute stroke-subtypes: is there a need for reclassification? *Cerebrovasc. Dis.*, 8(Suppl. 2): 17-22, 1998.
- KATSE, M.; OLSEN, T.S.; ORGOGOZO, J.M. & BOGOUSSLAWSKY, J. — Organization of stroke care: education, stroke units and rehabilitation. *Cerebrovasc. Dis.*, 10(Suppl. 3): 1-11, 2000.
- BRAUN JR., R.D.; PETTY, G.W. & WHISNANT, J.P. — Incidence of transient ischemic attack in Rochester, Minnesota, 1985-1989. *Stroke*, 29: 2109-13, 1998.
- HEADACHE CLASSIFICATION COMMITTEE OF THE INTERNATIONAL HEADACHE SOCIETY — Classification and diagnostic criteria for headache disorders, cranial neural gias, and facial pain. *Cephalgia*, 8(Suppl. 7): 1-96, 1988.
- STEWART, W.F.; LIPPTON, R.B. & LIBEMAN, J. — Variation in migraine prevalence by race. *Neurology*, 47: 52-59, 1996.
- WELCH, K.M.A. — Relationship of stroke and migraine. *Neurology*, 44(Suppl. 7): 33-36, 1994.
- MERIKANGAS, R.K. & RISCH, N. — Association between migraine and stroke in a large — scale epidemiological study of the United States. *Arch. Neurol.*, 54: 362-8, 1997.
- KRISTENSEN, B. & MALM, J. — Epidemiology and etiology of ischemic stroke in young adults aged 18 to 44 years in Northern Sweden. *Stroke*, 29: 1702-9, 1997.
- BARINAGARREMENTEIRA, F. & AMAYA, L.E. — Causes and mechanisms of cerebellar infarction in young patients. *Stroke*, 28: 2400-4, 1997.
- SCHWARTZ, S.M. & PETTINI, P.B. — Stroke and use of low dose oral contraceptives in young women. *Stroke*, 29: 2277-84, 1998.
- CHANG, C.L. & DONAGHY, M. — Migraine and stroke in young women: case control study. *BMJ*, 318: 13-18, 1999.
- BOGOUSSLAWSKY, J. & REGLI, F. — Migraine stroke. *Neurology*, 28: 223-7, 1998.
- JOSEPH, R. & WELCH, K.M.A. — Migraine and platelet: nonspecific association. *Headache*, 27: 375-80, 1987.
- PARAJUÁ, J.L. & CALLES, C. — Infarto migranoso durante el embarazo. *Rev. Neurol.*, 28: 720-23, 1999.
- JAGAMAHA, J.E.L. & STREET, M.K. — Fatal cerebellar infarction in a migraine sufferer whilst receiving sumatriptan. *Intensive Care Med.*, 21: 82-83, 1995.
- LUMAN, W. & GRAY, R.S. — Adverse reactions associated with sumatriptan. *Lancet*, 341: 1091-2, 1993.
- KLOPSTOCK, T. & MAY, A. — Mitochondrial DNA and migraine with aura. *Neurology*, 46: 1735-8, 1996.
- OHNO, J. & ISOTANI, E. — MELAS presenting as migraine complicated by stroke: case report. *Neuroradiology*, 39: 781-4, 1997.
- DESMOND, D.W. & MORONEY, J.T. — The natural history of CADASIL. *Stroke*, 30: 1230-33, 1999.
- MELLIES, J.K. & HALLER, P. — SPECT study of a German CADASIL family. *Neurology*, 50: 1715-21, 1998.
- KHAMASHTA, M.A. & HUGHES, G.R.V. — The management of thrombosis in the antiphospholipid-antibody syndrome. *New England Journal of Medicine*, 332: 993-7, 1995.
- TANNE, D. & LEVINI, S.R. — Anticardiolipin antibodies and their associations with cerebrovascular risk factors. *Neurology*, 52: 1368-73, 1999.
- TIETJEN, G.E.; DAY, M. & LEVINI, S.R. — Role of anticardiolipin antibodies in young persons with migraine and transient focal events. *Neurology*, 50: 1433-40, 1998.
- OPHOFF, R.A. & VAN EIJK, R. — Genetic heterogeneity of familial hemiplegic migraine. *Genomics*, 22: 21-26, 1994.
- SELBY, G. & LANCE, J.W. — Observations on 500 cases of migraine and allied vascular headache. *J. Neurosurg. Psychiatry*, 23: 23-32, 1960.
- FITZSIMONS, R.B. & WOLFENDEN, W.H. — Migraine coma. Meningitic migraine with cerebral oedema associated with a new form of autosomal dominant cerebellar ataxia. *Brain*, 108: 555-77, 1985.
- FRIBERG, L.; OLSEN, T.S. & ROLAND, P.E. — Focal ischaemia caused by instability of cerebro-vascular tone during attacks of hemiplegic migraine. A regional cerebral blood flow study. *Brain*, 110: 917-31.