

CLINICAL FACTS

# MIGRÂNEA COM AURA

Dr. Marcelo C. Ciciarelli  
CRM SP: 58.375

## INTRODUÇÃO

A migrânea é a desordem neurológica mais frequente. Cerca de um terço dos pacientes acometidos pela doença apresenta crises com aura. A aura é um complexo de sintomas atribuídos a uma disfunção cortical que normalmente precedem a cefaleia migranosa; é menos usual que eles acompanhem a fase dolorosa ou que sucedam a ela. As manifestações visuais são os sintomas mais comuns, e se caracterizam por um halo brilhante, que os pacientes descrevem como raios ou zigue-zagues, mais bem definidos na literatura por espectro de fortificação. Essa conformação envolve um escotoma crescente que aos poucos toma conta de metade do campo visual. Segundo a atual classificação internacional das cefaleias, essas manifestações da aura duram de cinco a sessenta minutos e em seguida desaparecem gradativamente; a cefaleia segue esse fenômeno em um intervalo inferior a uma hora (**Tabela 1**)<sup>1</sup>. Depois dos sintomas visuais, os sensitivos, em uma hemiface ou em um dos membros superiores, são os de maior incidência, seguidos pelas alterações da linguagem. As manifestações motoras e de tronco cerebral são menos frequentes.

**Tabela 1** (Adaptada). Critérios diagnósticos da migrânea com aura<sup>1</sup>

<b>A.</b> Pelo menos duas crises
<b>B.</b> Um ou mais dos seguintes sintomas totalmente reversíveis: 1. Visual 2. Sensitivo 3. Fala ou linguagem 4. Motor 5. Do tronco cerebral 6. Retiniano
<b>C.</b> Pelo menos dois dos seguintes aspectos: 1. Desenvolvimento dos sintomas > 5 minutos 2. Duração de 5 a 60 minutos 3. Pelo menos um dos sintomas de aura é unilateral 4. A cefaleia segue a aura após intervalo inferior a 60 minutos
<b>D.</b> Exclusão de cefaleia secundária

## CASO CLÍNICO

H.P.C., 28 anos, sexo feminino, advogada.

Aos 8 anos de idade, H.P.C. começou a apresentar uma cefaleia bilateral pulsátil, com intensidade que variava de moderada a forte e duração de duas a quatro horas, associada a fonofobia e fotofobia. Inicialmente as dores eram esporádicas, ocorriam mensalmente, porém com o passar do tempo foram se tornando mais frequentes e também mais intensas. Ao mesmo tempo houve o aparecimento de outros sintomas associados, tais como náusea e ocasionalmente vômitos. Nessa época, eram utilizados analgésicos comuns para tratar os ataques de cefaleia com bons resultados. A paciente relatou que apresentava episódios de dor abdominal, que foram devidamente investigados pelo pediatra, porém todos os exames se mostraram normais. Entretanto, a frequência das crises aumentou, até que por volta dos 16 anos a incidência era praticamente diária; ela fazia uso excessivo de analgésicos, os quais se tornaram cada vez mais ineficazes. Aos 17 anos, H.P.C. procurou, pela primeira vez, um neurologista, que deu então o diagnóstico de migrânea e iniciou um tratamento profilático com propranolol. Ela não se lembra da dosagem, mas relata que a droga promoveu uma melhora bastante significativa da dor, que passou a ser mensal. Depois de alguns meses, as dores desapareceram. A paciente fez uso dessa medicação por um ano, quando então teve o tratamento suspenso, permaneceu assintomática.

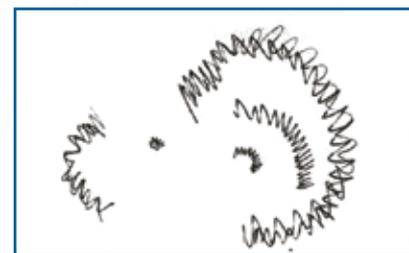
Ficou bem, com a dor sob controle por cerca de dez anos, até que há aproximadamente seis meses H.P.C. nos procurou dizendo que fazia dez dias, poucas horas após uma intensa discussão com o pai por discordância na condução dos negócios da família, ela apresentara um evento caracterizado pelo aparecimento de escotoma no centro da visão, que evoluiu e em dez minutos havia tomado conta de todo do campo visual direito. O escotoma era envolto por manifestações positivas, que a paciente caracterizava como “raios” em preto e branco (**Figura 1**). Em seguida, sentiu o membro superior direito adormecer, sem perder a força muscular, e mais adiante dificuldade para pronunciar as palavras; o quadro evoluiu para a recuperação total dos sintomas descritos. Esse episódio todo durou cerca de 45 minutos. No mesmo dia, procurou um oftalmologista, que a examinou profundamente e disse que o evento, provavelmente, teria sido causado por algum problema neurológico. Desde então, a paciente passou a apresentar crises com essas características a cada dois dias, porém seguidas por cefaleia unilateral de forte intensidade, associada a fonofobia, fotofobia, osmofobia, náusea e vômito.

Como antecedentes pessoais, apesar de jovem, H.P.C. apresentava dislipidemia e fazia uso de 5 mg de rosuvastatina após o jantar. Utilizava também como contraceptivo oral uma associação de etinilestradiol 20 µg com drospirenona 3 mg.

Ao exame físico, exibia pressão arterial sistólica de 110 mmHg e diastólica de 80 mmHg; frequência cardíaca de 72 bpm; 55,70 quilos; e 1,69 metro. O exame neurológico era absolutamente normal.

Baseados nessa apresentação clínica, fizemos a hipótese diagnóstica de migrânea com aura, mas, pelo fato de os sintomas terem se iniciado dez dias antes e serem inéditos, achamos por bem solicitar uma ressonância magnética de crânio, que não evidenciou anormalidades. Também pela curta história, resolvemos iniciar a medicação profilática somente com 8 mg de clorpromazina ao dia e observar o padrão que as crises iriam assumir. Depois de uma semana, a paciente retornou com melhora parcial do quadro, havia apresentado uma crise de migrânea com aura e outra sem aura; os exames físico e neurológico permaneciam normais, por isso mantivemos a conduta. Solicitamos exames laboratoriais e agendamento para nova avaliação em trinta dias.

Dentro desse prazo, ela retornou relatando que havia apresentado sete crises de migrânea, sendo três com aura e uma com aura sem cefaleia. O lipidograma se mostrou normal, assim como a glicemia e a função hepática. Com um padrão de crises estabelecido, com a refratariedade à conduta anterior e com o impacto que as crises vinham causando na qualidade de vida da paciente, substituímos a clorpromazina pelo divalproato de sódio de liberação estendida



**Figura 1:** Imagem da aura desenhada pela paciente.

250 mg ao dia e solicitamos que entrasse em contato com a ginecologista para executar a troca do contraceptivo por um produto composto exclusivamente de progestágeno.

A paciente retornou depois de dois meses relatando que não havia apresentado nenhuma crise migranosa, não sentiu nenhum efeito adverso com o divalproato e ainda procurara a ginecologista, portanto não continuava com o mesmo contraceptivo oral. O mesmo ocorreu nas avaliações subsequentes, e a paciente permaneceu assintomática em todo o período de seguimento.

## MECANISMOS DA AURA

Os ataques de migrânea ocorrem em um cérebro que tem predisposição diante de alguns fatores desencadeantes; o limiar de excitabilidade neuronal parece determinar a incidência dos ataques, e essa parece ser a via final comum do verdadeiro mecanismo da migrânea<sup>2</sup>. Evidências têm demonstrado que o córtex cerebral do migranoso apresenta uma persistente ou transitória hiperexcitabilidade, principalmente no lobo occipital<sup>3</sup>. Estudos que utilizaram a estimulação magnética transcraniana (EMT) da região occipital evidenciaram que pacientes migranosos têm um limiar menor para produzir fosfenos quando comparados com indivíduos do grupo controle<sup>4</sup>. Corroborando com esses achados, Mulleners et al<sup>5</sup>, aplicando a mesma técnica, demonstraram que o ácido valproico foi eficaz em diminuir a hiperexcitabilidade da região occipital. Parece que a excitabilidade da membrana neuronal, principalmente do lobo occipital, tem papel fundamental na geração dos ataques de migrânea, e fatores que produzem a oscilação dessa excitabilidade seriam importantes para alterar o limiar que permite o desencadeamento dos ataques<sup>5</sup>.

Num subtipo raro de migrânea – a hemiplégica familiar –, foi indentificada uma mutação gênica do tipo de canal P/Q de cálcio<sup>6</sup>, sugerindo que a migrânea poderia constituir-se numa canalopatia, o que explica a eficácia de alguns bloqueadores de canais de cálcio e de anticonvulsivantes, como o ácido valproico, na sua profilaxia. Poderíamos, a partir dessa constatação, especular que essas drogas são capazes de diminuir a hiperexcitabilidade neuronal em indivíduos com essa mutação.

Portanto, os mecanismos que levam o cérebro do migranoso a apresentar elevado nível de excitabilidade neuronal parecem ser baseados, principalmente, em alterações do funcionamento dos canais iônicos, especialmente dos canais de cálcio, em disfunções mitocondriais que alteram o metabolismo energético neuronal<sup>7</sup> e, finalmente, na constatação de que o cérebro do paciente migranoso possui baixos níveis de Mg<sup>++</sup><sup>8</sup>.

Como ocorreu com as pesquisas sobre hiperexcitabilidade neuronal, o advento de sofisticadas técnicas não invasivas permitiu um enorme avanço no estudo da aura migranosa e tem demonstrado com bastante evidência que se trata de fenômeno neuroelétrico similar à depressão alastrante cortical descrita por Leão<sup>9,10</sup>. Lauritzen et al<sup>11</sup> demonstraram que a excitabilidade seguida por depressão da atividade neuronal se alastra por uma velocidade de 2 a 6 mm/min, no sentido posteroanterior, não respeitando os limites dos leitos arteriais, o que sugere tratar-se de fenômeno puramente neuronal. Técnicas avançadas de imagem, tais como RMf, fluxo sanguíneo regional medido, magnetoencefalografia<sup>12</sup> etc., têm permitido que os investigadores demonstrem a depressão alastrante cortical (DAC) durante a aura migranosa *in vivo*.

**Ligando a aura e o vaso** – Vários estudos sugerem que a aura seria responsável pela ativação dos núcleos trigeminais, entretanto os mecanismos fisiopatológicos responsáveis por esse fenômeno permanecem desconhecidos<sup>13,14,15</sup>. Uma das teorias sugere que a onda de DAC atingiria também núcleos trigeminais, o que promoveria a ativação das terminações nervosas com a liberação dos mediadores inflamatórios e outras substâncias responsáveis pelo processo nociceptivo e funcionaria como uma fonte persistente de estimulação trigeminal<sup>14,15</sup>. Estudos realizados por Bolay et al<sup>16</sup> demonstraram que a DAC causa aumento do fluxo sanguíneo na artéria menígea média; esses achados fornecem evidências da existência de um mecanismo neural que liga os vasos sanguíneos a eventos cerebrais, como ocorre na migrânea. Por outro lado, existe a possibilidade de que durante a aura ocorra a liberação de uma ou mais moléculas, as quais se difundem por entre os vasos piais, podendo alcançar os centros trigeminais e ativá-los. Com efeito, Read & Parson<sup>17</sup> demonstraram um aumento da liberação de óxido nítrico (NO) durante a DAC e que o pico da liberação do NO está relacionado com a maior intensidade de oligoemia cortical. Além disso, Moskowitz et al<sup>14</sup> demonstraram que após a indução da DAC ocorreu aumento da expressão do c-fos na porção caudal do núcleo trigeminal, demonstrando uma clara associação entre a DAC e os fenômenos nociceptivos.

Entretanto, uma via totalmente distinta pode ser a responsável pelas conexões entre o córtex e os centros trigeminais, como ocorre na aura migranosa sem cefaleia quando a DAC falha em ativar os processos nociceptivos. E como explicar o desencadeamento da crise migranosa sem aura? Alguns estudos sugerem que ocorrem alterações corticais semelhantes às que acontecem na aura<sup>18,19</sup>.

Portanto, a migrânea é desencadeada por uma variedade de eventos, entre eles os distúrbios metabólicos parecem ser os primários, resultando numa sensibilização secundária das fibras trigeminais. Como demonstrado abaixo, a DAC pode ser a ligação entre os distúrbios metabólicos, a ativação do sistema trigeminal, a dilatação vascular, a liberação de NO e a expressão gênica (sensibilização central) (Figura 2).

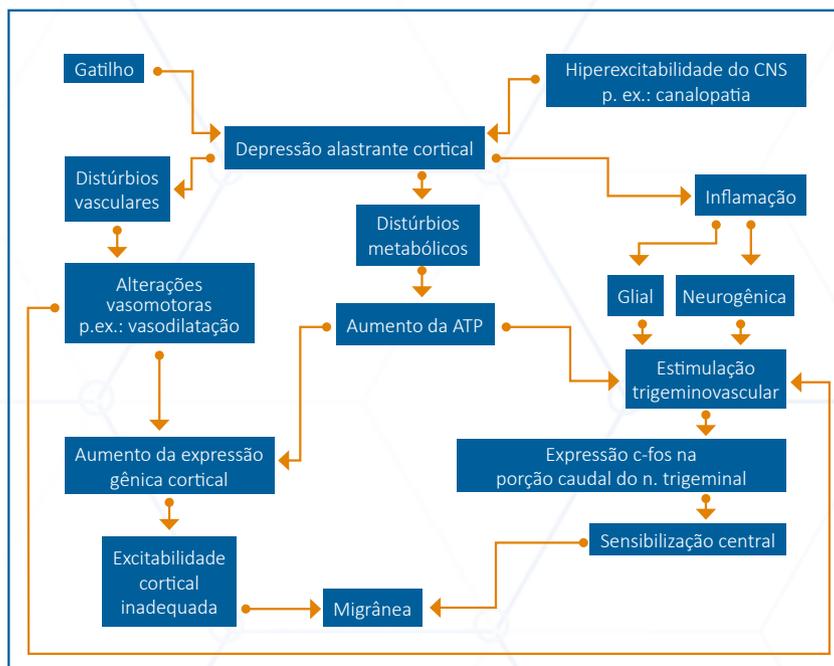


Figura 2: DAC continuum (Adaptada de Read & Parsons)<sup>17</sup>

Referências Bibliográficas: 1. Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society. The International Classification of Headache Disorders, 3rd ed. (beta version) Cephalalgia 2013; 33 (9) 629-808. 2. Welch KMA. Contemporary concepts of migraine pathogenesis. Neurology, 2003; 61(8) suppl 4, S2-S8. 3. Welch KMA, D'Andrea G, Tepley N, Barkley GL, Ramadan NM. The concept of migraine as a state of central neuronal hyperexcitability. Headache 1990; 8: 817-828. 4. Aurora SK, Ahmad BK, Welch KMA, Bhardwaj P, Ramadan NM. Transcranial magnetic stimulation confirms hyperexcitability of occipital cortex in migraine. Neurology 1998; 50: 1111-1114. 5. Mulleners WM, Chronicle EP, Vredevelid JW, Koehler PJ. Visual cortex excitability in migraine before and after valproic acid prophylaxis: a pilot study using TMS. Eur J Neurol 2002; 9: 35-40. 6. Ochoff RA, Terwindt GM, Vergouwe MN, et al. Familial hemiplegic migraine and episodic ataxia type-2 are caused by mutations in the Ca<sup>2+</sup> channel gene CACNL4A. Cell 1996; 87: 543-552. 7. Welch KMA, Levine SR, D'Andrea G, Schultz LR, Helporn JA. Preliminary observations on brain energy metabolism in migraine studied by *in vivo* phosphorus 31 NMR spectroscopy. Neurology 1989; 39: 538-554. 8. Boska MD, Welch KMA, Barker PB, Nelson JA, Schultz L. Contrast in cortical magnesium, phospholipid and energy metabolites between migraine syndromes. Neurology 2002; 58: 1227-1233. 9. Leão AAP. Spreading depression of activity in cerebral cortex. J Neurophysiol 1944; 7: 359-390. 10. Leão AAP. Pial circulation and spreading depression of activity in the cerebral cortex. J Neurophysiol 1944; 7: 391-396. 11. Lauritzen M, Jørgensen MB, Diemer NH, Gjedde A, Hansen AJ. Persistent oligemia of rat cerebral cortex in the wake of spreading depression. Ann Neurol 1982; 12: 469-474. 12. Bowyer SM, Aurora SK, Moran JE, Tepley N, Welch KMA. Magnetoencephalographic fields from patients with spontaneous and induced migraine aura. Ann Neurol 2001; 50: 582-587. 13. Ingvaldsen BK, Laursen H, Olsen UB, Hansen AJ. Possible mechanism of c-fos expression in trigeminal nucleus caudalis following cortical spreading depression. Pain 1997; 72: 407-415. 14. Moskowitz MA, Nozaki K, Kraig RP. Neocortical spreading depression provokes the expression of C-fos protein-like immunoreactivity within the trigeminal nucleus caudalis via trigeminovascular mechanisms. J Neurosci 1993; 13: 1167-1177. 15. Lauritzen M. Cortical spreading depression. In: Olesen J, Tfelt-Hansen P, Welch KMA, eds. The headaches. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2000: 189-194. 16. Bolay H, Reuter U, Dunn AK, Huang Z, Boas DA, Moskowitz MA. Intrinsic brain activity triggers trigeminal meningeal afferents in a migraine model. Nature Med 2002; 8: 136-142. 17. Read SJ, Parsons AA. Cortical spreading depression and migraine. In: Edvinsson L, ed. Migraine and headache pathophysiology. London: Martin Dunitz, 1999: 81-92. 18. Woods RP, Iacoboni M, Mazziotta JC. Brief report: bilateral spreading cerebral hypoperfusion during spontaneous migraine headache. N Engl J Med 1994; 331: 1689-1692. 19. Cao Y, Welch KMA, Aurora S, Vikingstad EM. Functional MRI-BOLD of visually triggered headache in patients with migraine. Arch Neurol 1999; 56: 548-554.