



FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA

**TRABALHO FINAL DO 6º ANO MÉDICO COM VISTA A ATRIBUIÇÃO DO GRAU
DE MESTRE NO ÂMBITO DO CICLO DE ESTUDOS DE MESTRADO INTEGRADO
EM MEDICINA**

MARIA JOÃO MAIA GOMES

mjmaia@gmail.com

***ALODÍNIA NA ENXAQUECA E AS SUAS
IMPLICAÇÕES NO TRATAMENTO***

ARTIGO DE REVISÃO

ÁREA CIENTÍFICA DE NEUROLOGIA

TRABALHO REALIZADO SOB A ORIENTAÇÃO DE:

Dra. LÍVIA SOUSA
Dra. INÊS BRÁS MARQUES

SETEMBRO/2012

Índice

| | |
|--|-----|
| Resumo | II |
| Abstract..... | III |
| Abreviaturas..... | IV |
| Definição de Enxaqueca | 1 |
| Fisiopatologia da Enxaqueca | 2 |
| Definição de Alodínia..... | 5 |
| Fisiopatologia da Alodínia..... | 8 |
| Prevalência e Características da Alodínia na Enxaqueca | 12 |
| Comorbilidades da Alodínia na Enxaqueca..... | 14 |
| Tratamento Sintomático | 15 |
| Tratamento Preventivo | 20 |
| Agradecimentos | 24 |
| Referências Bibliográficas..... | 25 |
| Anexo | 30 |

Resumo

A enxaqueca é uma cefaleia primária de etiologia multifatorial, ainda não sendo a fisiopatologia completamente conhecida. A alodínia, definida como percepção de dor induzida por estímulos que não seriam dolorosos numa situação normal, está presente em cerca de dois terços dos doentes com enxaqueca, podendo influenciar o curso da doença e tendo implicações no seu tratamento.

A alodínia é um marcador de um fenómeno denominado sensibilização central que resulta da estimulação persistente dos neurónios do complexo trigémino-cervical pelos neurónios nociceptivos aferentes, tornando-se a sua atividade posteriormente independente.

Este trabalho consistiu na revisão de artigos científicos recentes, com o intuito da melhor compreensão da fisiopatologia da alodínia, a sua epidemiologia e qual a sua melhor abordagem terapêutica, reunindo opiniões e estudos de vários especialistas.

Os triptanos permanecem como terapêutica de primeira linha na crise de enxaqueca, devendo ser administrados precocemente no caso de presença de alodínia. Outros fármacos, como anti-inflamatórios ou a dihidroergotamina, são alternativas úteis para o tratamento da crise de enxaqueca associada a sensibilização central. Alguns doentes poderão ainda beneficiar de tratamento preventivo com valproato, topiramato, propranolol, flunarizina ou toxina botulínica, opções eficazes e validadas para a diminuição da frequência e gravidade das crises.

Palavras-chave: enxaqueca; sensibilização central; alodínia; triptanos; inibidores da ciclooxigenase; dihidroergotamina; profilaxia.

Abstract

Migraine is a primary headache with multifactorial etiology and which pathophysiology is still not completely known. Allodynia, pain in response to previous innocuous stimuli, is present in about two thirds of migraine sufferers, and may influence the pathway of the disease and have implications on its treatment.

Allodynia is a marker of a phenomenon named central sensitization resultant from constant stimulation of the trigeminocervical complex from the afferent nociceptive neurons, which activity may become independent.

This article consisted on the review of recent scientific work to understand the pathophysiology of allodynia, its epidemiology and the best therapeutic approach, by gathering opinions and studies from various specialists.

Triptans remain the first option to treat a migraine attack, and should be taken early in the presence of allodynia. Other drugs as anti-inflammatory or dihydroergotamine are useful alternatives to treat migraine associated with central sensitization. Some patients may even benefit from preventive treatment with valproate, topiramate, propranolol, flunarizine or botulinum toxin, effective and valid options to decrease the frequency and severity of migraine attacks.

Key-words: migraine; central sensitization; allodynia; triptans; cyclooxygenase inhibitors; dihydroergotamine; prophylaxis.

Abreviaturas

AHS – American Headache Society

ASC – Allodynia Symptom Checklist

CGRP – Peptídeo Relacionado com o Gene da Calcitonina

COX – Ciclooxigenase

CSD – Cortical Spreading Depression

CTC – Complexo Trigémico-Cervical

FDA – Food and Drug Administration

GABA – Ácido Gama-Amino-Butírico

IHS – International Headache Society

IL – Interleucinas

MIDAS – Migraine Disability Assessment Scale

NA – Noradrenalina

NCT – Núcleo Caudal do Trigémio

NKA – Neurocinina A

NO – Óxido Nítrico

PAG – Substância Cinzenta Periaquedutal

SNC – Sistema Nervoso Central

SP – Substância P

TNF- α – Fator de Necrose Tumoral α

5-HT – Serotonina

Definição de Enxaqueca

A enxaqueca é uma cefaleia primária de elevada prevalência na população, sendo estimada em 17,2% das mulheres e 6,0% dos homens (Lipton et al., 2002).^(1,2) Normalmente a doença tem início entre os 10 e 29 anos de idade, sendo mais prevalente entre os 35 e 45 anos.⁽³⁾ É uma doença multifatorial, resultante da interação de fatores genéticos e ambientais, com fatores desencadeantes como por exemplo stress, fadiga, alteração do sono, fome, alterações hormonais, menstruação, cheiros intensos, tabaco e certas bebidas ou alimentos.^(4,5) O efeito de cada fator isolado é imprevisível, sendo mais provável que vários destes fatores tenham que estar presentes simultaneamente para desencadear uma crise.⁽⁵⁾

O diagnóstico de enxaqueca baseia-se nos critérios definidos pela “International Headache Society” (IHS) de 2004⁽⁶⁾, sendo necessárias pelo menos cinco crises de cefaleia com duração de 4 a 72 horas, sem tratamento ou com tratamento ineficaz, com pelo menos duas das seguintes características: cefaleia com localização unilateral, carácter pulsátil, dor de intensidade moderada a severa e exacerbação com atividade física de rotina. É ainda necessária a presença de pelo menos um dos seguintes: náusea e/ou vómitos, fotofobia e fonofobia. Em cerca de 25% dos doentes a cefaleia pode ser precedida ou acompanhada de aura: conjunto de sintomas visuais, sensitivos e/ou alterações disfásicas, com sintomas positivos e/ou negativos, que se desenvolvem gradualmente e revertem completamente, tendo duração inferior a uma hora.^(4,7) A frequência das crises, assim como a sua intensidade, podem variar ao longo do tempo.⁽⁷⁾ Uma das complicações da enxaqueca episódica é a sua transformação em enxaqueca crónica: cefaleia por quinze ou mais dias por mês durante pelo menos 3 meses, na ausência de abuso medicamentoso.^(6,8)

Fisiopatologia da Enxaqueca

A fisiopatologia da enxaqueca é desconhecida, apontando-se para uma etiologia multifatorial.^(4,7,9)

A crise inicia-se pela ativação de nociceptores intracranianos a nível da dura-máter, artérias meníngeas e porções proximais das artérias cerebrais, assim como nas veias superficiais e seios venosos.^(7,10) Estas estruturas são inervadas por plexos de fibras sensitivas, que podem ser ativadas por estímulos mecânicos, químicos e elétricos, possibilitando a sua sensibilidade a estímulos nociceptivos.^(7,10,11) O sistema trigéminovascular é assim composto pelo gânglio trigeminal ipsilateral e respetivas fibras sensitivas, juntamente com os vasos meníngeos e cerebrais, sendo responsável pela captação e transmissão ao SNC da informação nociceptiva das regiões periorbitária, frontal e/ou temporal (Fig. 1).^(4,9,12-14) Será importante também salientar o papel do sistema cervical superior, composto pelas fibras provenientes das raízes cervicais C1 e C2, pelo nervo grande occipital, responsável pelas cefaleias referidas às regiões occipital e cervical superior.^(4,7,9-13,15)

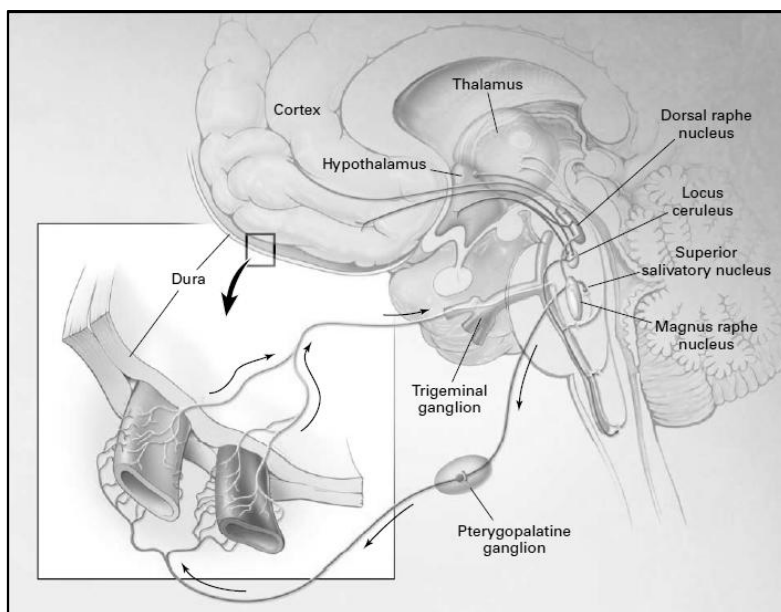


Figura 1 – Anatomia e Fisiopatologia da Enxaqueca. Goadsby et al.⁽¹⁴⁾

Após a estimulação dos nociceptores do sistema trigeminovascular, há libertação de neuropeptídeos: Peptídeo Relacionado com o Gene da Calcitonina (CGRP), Substância P (SP) e Neurocinina A (NKA), responsáveis pelo desencadeamento da “inflamação neurogénica estéril”, caracterizada por vasodilatação, aumento da permeabilidade vascular, extravasamento de proteínas plasmáticas, agregação plaquetar e libertação de mediadores inflamatórios.^(16,17) Esta inflamação estimula continuamente as fibras sensitivas, cuja informação é conduzida a neurónios de segunda ordem no núcleo caudal do trigémio (NCT), podendo estender-se até à região cervical superior, formando o complexo trigémino-cervical (CTC), que tem como principais neurotransmissores, o CGRP e o glutamato.^(4,9,10,12,15) Seguidamente, as fibras com origem no CTC dirigem-se ao tálamo contralateral, fazendo sinapse com os neurónios de terceira ordem maioritariamente no núcleo ventroposteromediano⁽¹⁸⁾, para atingir as áreas somatossensitivas do parênquima cerebral, e conseqüente percepção da dor da crise de enxaqueca.^(7,9,11)

A fisiopatologia da aura é explicada pela Cortical Spreading Depression (CSD), onde ocorrem alterações neuroquímicas que quando num determinado limiar, originam uma onda de despolarização seguida por depressão no sentido pósterio-anterior no córtex cerebral. Durante a CSD, a depressão neuronal é acompanhada por redução do fluxo sanguíneo no córtex, seguindo-se um aumento do fluxo na dura máter, com vasodilatação e ativação dos nociceptores meníngeos e libertação de CGRP, SP e NKA, originando a inflamação neurogénica estéril.^(4,7,9,11,17)

Definição de Alodínia

A alodínia, percepção de dor induzida por estímulos que não seriam dolorosos numa situação normal, é um fenómeno frequente na enxaqueca.^(9-13,16,19-25) Considera-se um marcador de sensibilização central^(11,16,19,20,22,24-27) e pode influenciar negativamente o curso da doença, aumentando o risco de transformação da enxaqueca^(8,9,19,21,24,25,27), tendo também implicações no tratamento.^(11,12,16,19,21,23) Deste modo, é fundamental a sua deteção precoce, através de questionários, tendo o ASC-12 (Allodynia Symptom Checklist) (Tabela 1) uma larga utilização e valor científico^(19,20), ou recorrendo ao QST (Quantitative Sensory Testing)^(9,13,16,19,20,22,24,25), método utilizado no estudo de doentes com dor neuropática, que quantifica a dor provocada pela aplicação de estímulos térmicos ou vibratórios, e possíveis danos nas terminações nervosas, sendo este método menos acessível e mais dispendioso.^(9,19)

Tabela 1 – Questionário de avaliação da Alodínia (ASC-12). Adaptado de Lipton et al.⁽¹⁹⁾

| Pergunta: Quantas vezes sente agravamento da dor ou uma sensação desagradável na pele durante as suas piores crises de cefaleia em cada das seguintes situações? | Não se Aplica | Nunca | Raramente | Menos de metade do tempo | Metade do tempo ou mais |
|--|---------------|---------|-----------|--------------------------|-------------------------|
| | Score:0 | Score:0 | Score:0 | Score:1 | Score:2 |
| 1. Pentear o cabelo | | | | | |
| 2. Puxar o cabelo para trás | | | | | |
| 3. Fazer a barba | | | | | |
| 4. Usar óculos | | | | | |
| 5. Usar lentes de contacto | | | | | |
| 6. Usar brincos | | | | | |
| 7. Usar colares | | | | | |
| 8. Usar roupa apertada | | | | | |
| 9. Tomar banho (quando a água bate na cabeça) | | | | | |
| 10. Descansar com a cara ou cabeça na almofada | | | | | |
| 11. Exposição ao calor (ex: cozinhar ou lavar a cara com água quente) | | | | | |
| 12. Exposição ao frio (ex: aplicar gelo ou lavar a cara com água fria) | | | | | |
| Scores | | | | | |
| Soma total | | | | | |

| Alodínia | Pontuação ASC |
|----------|-----------------|
| Nenhum | (0-2) |
| Leve | (3-5) |
| Moderada | (6-8) |
| Severa | (9 ou superior) |

A alodínia habitualmente envolve a face e escalpe, podendo estender-se ao tronco e extremidades^(9,18,24,26), manifestando-se como desconforto, unilateral ou bilateral, durante atividades de rotina como pentear o cabelo, usar óculos ou lavar a cabeça.^(9,11,12,16,28) Este sintoma pode prolongar-se ou aparecer entre crises em cerca de 25%⁽²²⁾ dos doentes.^(9,19)

A alodínia não é específica da enxaqueca, podendo ser encontrada em doentes com cefaleia tipo-tensão, cefaleia em salvas ou nevralgia do trigémio^(9,20,22). No estudo

de Bigal et al. de 2008⁽²⁰⁾ (Fig. 2) que envolveu 16,573 pacientes com cefaleias, a prevalência da alodínia foi significativamente maior em pacientes com enxaqueca (68,3% na transformada e 63,2% na episódica), mas também muito prevalente noutras cefaleias crônicas diárias (36,8%) e em cefaleias tipo-tensão episódicas de intensidade severa (36,7%); tendo a sua gravidade acompanhado esta mesma ordem.

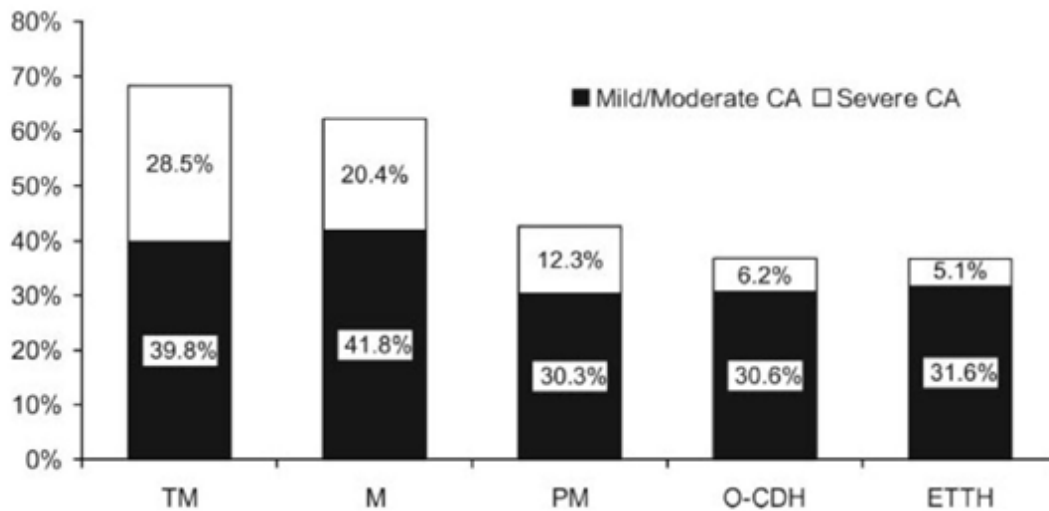


Figura 2 – Frequência relativa e severidade da alodínia cutânea segundo os vários tipos de cefaleias. CA = Alodínia Cutânea; TM = Enxaqueca Transformada; M = Enxaqueca; PM = Enxaqueca Provável; O-CDH = Outras Cefaleias Crônicas Diárias; ETTH = Cefaleia Tipo-Tensão Episódica. Bigal et al.⁽²⁰⁾

Fisiopatologia da Alodínia

A fisiopatologia da alodínia envolve a sensibilização de neurónios de segunda ordem do CTC que recebem a informação sensitiva convergente da dura-máter e da pele, em que estímulos inócuos na pele provocam uma resposta neuronal exagerada.^(10,11,20-22,28)

Sensibilização periférica

Acredita-se que o primeiro fenómeno que ocorre é a sensibilização periférica, com aumento da resposta dos neurónios nociceptivos aferentes a estímulos externos, mecânicos ou térmicos.^(20,22) Esta sensibilização pode manifestar-se como respostas aumentadas a estímulos de pequena intensidade devido a diminuição do limiar de ativação^(9,21,23), ou aumento da magnitude de resposta, com ou sem alteração do limiar, ou como descarga espontânea na ausência de aplicação de estímulos.^(11,12,28)

A sensibilização dos nociceptores pode acontecer por um largo número de mediadores químicos produzidos no local. Burstein et al.⁽²⁹⁾ demonstraram que mediadores como a bradicinina, histamina, serotonina e prostaglandina E₂^(17,28), provocam ativação e sensibilização dos nociceptores meníngeos.⁽¹²⁾ Outros mediadores inflamatórios capazes de induzir sensibilização periférica são citocinas (IL-1,6,8) e o TNF- α , que atuam pela libertação endógena de eicosanóides e aminas, assim como os hidrogeniões, proteases e óxido nítrico.^(12,28) Os mecanismos que levam à libertação local destes mediadores permanecem desconhecidos, admitindo-se que a CSD possa estar envolvida, associada à libertação de potássio e glutamato.^(11,12)

A sensibilização periférica provoca hipersensibilidade intracraniana com dor leve e pulsátil agravada pela mobilização cefálica e atividades físicas de rotina que alterem a pressão intracraniana.^(12,16,18,28)

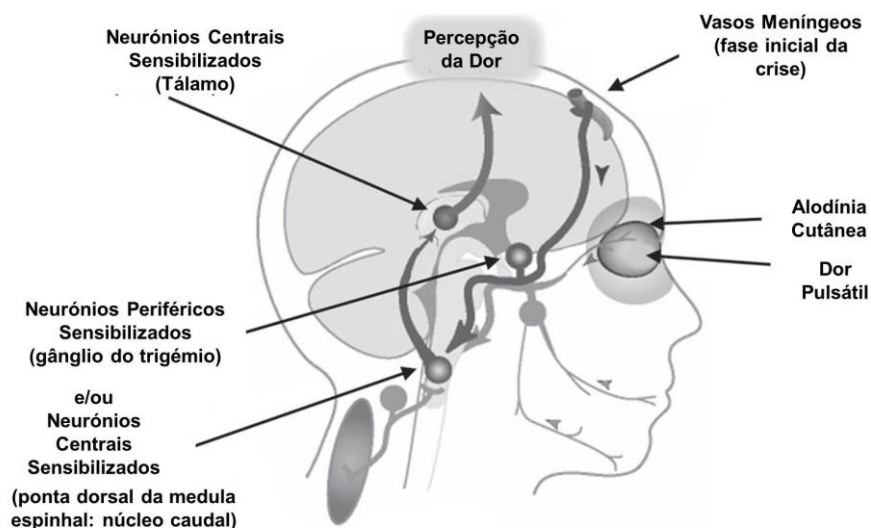


Figura 3 – A Sensibilização dos Neurónios Trigéminovasculares origina a Alodínia Cutânea.
Adaptado de Mathew et al.⁽²⁷⁾

Sensibilização Central

A informação nociceptiva é posteriormente transmitida centralmente. Os neurónios trigéminovasculares sensibilizados estimulam de forma contínua e repetida os neurónios de segunda ordem a nível do CTC, levando à sua hiperexcitabilidade e consequente sensibilização central, com desenvolvimento de alodínia ipsilateral (Fig.3).^(9-11,18,22,23)

O fenómeno de propagação da alodínia para áreas cefálicas não envolvidas na cefaleia ou mesmo extra-cefálicas, incluindo as extremidades e tronco, resulta da ativação e sensibilização sequencial de neurónios de terceira ordem a nível dos núcleos

talâmicos contralaterais, onde convergem aferências sensitivas de várias áreas corporais.^(9,11,18,24,26)

Burstein et al.⁽²⁹⁾ através da estimulação de neurónios durais, verificaram que o limiar de ativação diminui após sensibilização química. Desenvolve-se uma hipersensibilidade cutânea que pode durar várias horas, com aumento dos campos de receção durais e cutâneos, sugerindo que o desconforto extracraniano da enxaqueca está relacionado com a sensibilização central. A anestesia dos neurónios aferentes horas depois da sensibilização diminuiu a atividade espontânea, mantendo-se a hipersensibilidade cutânea inalterada. A falência da anestesia em reverter a atividade neuronal para níveis basais ou reduzir a hipersensibilidade sugere que a sensibilização central pode tornar-se independente do input sensitivo.^(17,29)

A sensibilização central tem assim duas fases distintas.^(11,25,30,31) A fase de iniciação é dependente da informação trazida pelos neurónios nociceptivos aferentes ao CTC causando a despolarização contínua dos seus neurónios. Os neurotransmissores envolvidos são o glutamato, a SP e o CGRP.^(12,15,17,28) Verifica-se também um aumento do nível de Ciclooxygenase (COX) no CTC, que ativa os recetores de prostaglandinas e facilita a libertação dos neurotransmissores dos nociceptores terminais centrais, com despolarização direta dos neurónios do CTC.^(12,15,28)

A fase de manutenção da sensibilização central, ou fase independente, desenvolve-se lentamente ao longo de várias horas e dura por longos períodos.^(29,32) Inicia-se pela atividade intensa dos nociceptores e induz ativação dos recetores NMDA, mGlu, NK-1 e outros, nos neurónios centrais.^(12,17,28)

Modulação Central da Dor

É aceite que os neurónios do NCT são sujeitos a uma modulação a vários níveis do SNC.^(15,21) Uma explicação para a sensibilização na enxaqueca pode ser uma disfunção do núcleo modulador sub-cortical do trigémio, em vez de uma sensibilização devida a um aumento anormal de informação sensitiva aferente.⁽¹²⁾ A maioria destes sistemas inibitórios são projeções de estruturas do tronco cerebral, com maior relevância da substância cinzenta periaquedutal (PAG), que têm um papel anti-nocicetivo sobre estes neurónios⁽¹⁷⁾, assim como outras estruturas como o hipotálamo, tálamo e outras regiões corticais.^(7,10,12,17,18,20,24) A PAG tem um papel importante porque a sua estimulação modula a nociceção dural, além de ter também como função receber o input sensitivo do sistema trigéminovascular.^(12,15,17)

Prevalência e Características da Alodínia na Enxaqueca

Um estudo de Lipton et al. em 2008⁽¹⁹⁾, estimou uma prevalência de alodínia na enxaqueca de 63,2%.^(12,21,22,24)

Estão descritos três tipos de alodínia: a alodínia térmica, traduzida por sensibilidade aumentada ao calor e ao frio; a alodínia mecânica estática (de pressão), referente à dor quando há pressão num determinado local; e a alodínia mecânica dinâmica (“brush allodynia”), a mais comum^(9,19,22-24), que se refere à dor induzida por pressão aplicada ao longo da pele. No entanto, a alodínia não é um fenómeno de “tudo ou nada”, ou seja, a sua presença e intensidade variam ao longo da ocorrência da crise.⁽¹⁹⁾

Tabela 2 – Descrição dos pacientes dos sintomas de alodínia e o seu impacto. Adaptado de Mathew et al.⁽¹⁶⁾

“Dói-me o cabelo.”
“Tenho que deixar o cabelo solto.”
“Já não uso rolos no cabelo.”
“Às vezes deixo o meu cabelo flutuar na banheira para ter algum alívio quando tenho uma dor de cabeça.”
“Tive que cortar o meu cabelo para reduzir o seu peso.”
“Parece que tenho ácido no escalpe.”
“A água do chuveiro sobre a minha cabeça é dolorosa.”
“Parece que levei um pontapé na cabeça.”
“Não consigo usar um chapéu.”
“Quando ponho maquilhagem nas pálpebras, incomoda-me.”
“Não consigo usar fones de ouvido quando tenho dor de cabeça.”
“Retiro o meu colar quando tenho dor de cabeça.”
“O lençol a tocar-me no corpo incomoda-me durante a enxaqueca.”

Segundo o estudo de Lipton⁽¹⁹⁾, a presença e a gravidade da alodínia aumentam sensivelmente para o dobro quando a crise de enxaqueca se associa a náuseas, fotofobia, fonofobia e, de forma mais significativa, à presença de aura^(9,19,20,22,23,33), tendo a CSD um papel na diminuição do limiar de ativação dos neurónios, predispondo à sua

sensibilização. Outras características das crises mais frequentemente associadas a alodínia são a unilateralidade da dor, a sua pulsatilidade, a sua intensidade e o seu agravamento pela atividade física.⁽¹⁹⁾ A alodínia também se relaciona com a frequência das crises de enxaqueca^(13,16,20,27), aumentando a sua prevalência com a frequência de crises: 48% dos doentes com 2 a 3 crises por semana apresentaram alodínia, enquanto que apenas 24,9% dos doentes com 6 ou menos crises por ano a referiram⁽¹⁹⁾. A duração da doença também se associou à presença de alodínia⁽¹⁶⁾, com maior prevalência em doentes com enxaqueca há mais de 10 anos⁽¹⁹⁾. Quanto à relação com variáveis demográficas, a alodínia revelou-se mais prevalente no sexo feminino⁽²⁰⁾, nas populações asiáticas e nativos americanos⁽¹⁹⁾. Verificou-se ainda diminuição da frequência com o avançar da idade: 37,9% dos doentes com idades entre os 18 e os 24 anos apresentaram alodínia, contra 28,8% dos doentes com idade igual ou superior a 75 anos.⁽¹⁹⁾

Quanto à divisão da alodínia entre cefálica e extracefálica, o estudo de Mathew et al.⁽¹⁶⁾ revelou que a cefálica é mais frequente, tendo sido encontrada em 84,7% dos doentes. A alodínia extracefálica ocorreu em 26,5% dos doentes, sendo que 18% apresentavam ambas e 8,5% apenas alodínia extracefálica. Segundo um estudo de Guy et al.⁽²⁴⁾, a sua localização está relacionada com a intensidade da dor, e em termos de caracterização, a alodínia cefálica é maioritariamente mecânica (92%), enquanto que a extracefálica é mais frequentemente térmica (75%)⁽²⁶⁾, tendo sido reportada uma diminuição do limiar de tolerância a alterações da temperatura nas 24 horas anteriores a cada crise, comparativamente com períodos entre crises⁽³⁴⁾. Em contraste com o estudo de Lipton⁽¹⁹⁾, outros estudos não encontraram relação entre alodínia e a frequência de crises ou a duração da doença, encontrando apenas relação com a intensidade da dor.^(9,23,24)

Comorbilidades da Alodínia na Enxaqueca

Agostino et al.(2010)⁽²¹⁾ identificaram alta prevalência de comorbilidades psiquiátricas em doentes com alodínia, sendo mais frequentemente encontrada em pacientes com traços de personalidade ansiosa e com depressão^(8,20), principalmente no sexo feminino, e em doentes com altos valores de incapacidade na escala de MIDAS (Migraine Disability Assessment Scale).

Segundo um outro estudo de Lovati et al.⁽⁹⁾, outras patologias também podem acompanhar a alodínia, como fibromialgia⁽²⁴⁾, dor neuropática, síndrome do cólon irritável, obesidade, disfunção da articulação temporomandibular e dor lombar crónica.

Os hábitos do doente são também fatores de risco, modificáveis, para a alodínia na enxaqueca⁽⁸⁾, como o stress, obesidade⁽¹⁹⁾, alterações do sono, excesso de cafeína e abuso crónico da medicação analgésica^(9,20,22), pois altera a concentração de serotonina no córtex cerebral⁽⁹⁾, facilitando o processo da sensibilização e o desenvolvimento de enxaqueca crónica.^(21,33)

O reconhecimento e tratamento destas patologias e fatores de risco são importantes para prevenir o desenvolvimento de alodínia, a cronificação da enxaqueca e a diminuição da qualidade de vida do doente.^(8,16,19,21)

Tratamento Sintomático

Relativamente ao tratamento sintomático da enxaqueca moderada a severa, o “gold-standard” são os triptanos^(12,15,35-39), fármacos agonistas dos recetores da serotonina 5-HT-1B/1D, como o sumatriptano, zolmitriptano, almotriptano, rizatriptano, eletriptano e fovatriptano, que promovem a vasoconstrição craniana e a redução da inflamação neurogénica, assim como o bloqueio da transmissão nociceptiva ao nível do CTC, dificultando a sensibilização central (Fig.4).^(4,11,12,15,25,28,40)

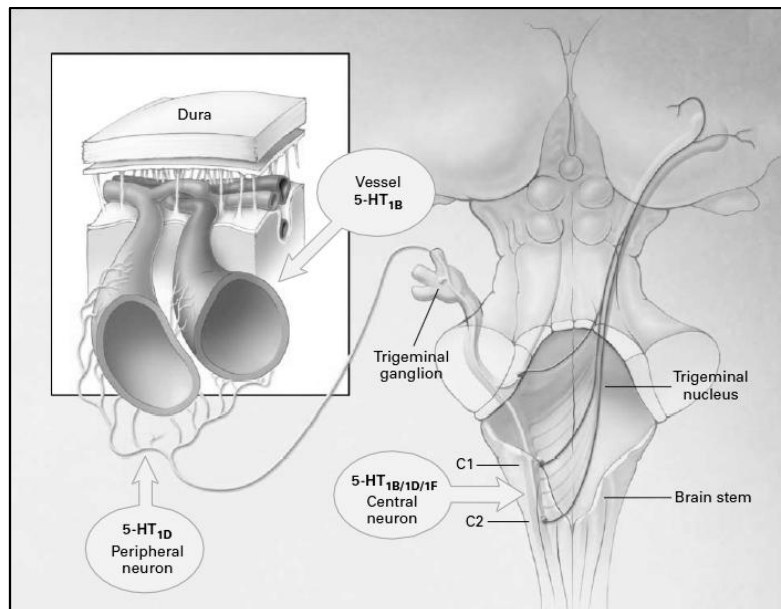


Figura 4 – Locais de Ação dos Triptanos. Goadsby et al.⁽¹⁴⁾

O tratamento agudo da enxaqueca com triptanos é geralmente mais difícil na presença de sensibilização central.^(11,12,15,16,21-23,25,28,33,41,42) Segundo um estudo de Burstein e Jakubowski de 2004⁽⁴³⁾, os doentes com alodínia podem ficar totalmente sem dor se o tratamento for imediato no início da crise, quando ainda não há alodínia ou esta é ainda ligeira. Estes pacientes apresentaram-se no entanto resistentes aos triptanos quando administrados mais tardiamente, com presença de alodínia há várias horas. Concluiu-se que a terminação da crise de enxaqueca era possível enquanto a

excitabilidade dos neurónios centrais ainda fosse dependente de estimulação periférica aferente, mas não depois da sensibilização se tornar independente.^(11,16,28)

Durante vários anos acreditou-se que a administração tardia de triptanos durante crise se associava a diminuição da eficácia terapêutica, pois o processo da sensibilização central e a presença da alodínia já estariam estabelecidos e a atividade dos neurónios centrais já seria independente dos estímulos exteriores.^(10,31,41) Descobertas mais recentes desafiam este conceito, pois em alguns estudos^(13,41,44,45), quando em administração subcutânea, não se observa diferença na resposta terapêutica em relação à altura da administração, sugerindo que a diminuição da eficácia previamente reportada seria provavelmente consequente da estase gástrica, como defendeu Dahlof et al.⁽¹³⁾, frequente durante as crises. Esta estase pode dever-se à crise de enxaqueca, que diminui a motilidade gástrica, aos vômitos frequentes, ou resultar do efeito dos triptanos que podem prolongar o tempo de esvaziamento gástrico.⁽¹³⁾ O estudo de Diamond et al.⁽⁴⁵⁾ demonstrou que pacientes que desenvolviam alodínia e que eram resistentes à terapêutica com triptanos orais, apresentaram melhorias significativas com a administração subcutânea de sumatriptano até 90 minutos desde o início da crise, reforçando a hipótese da estase gástrica, ou sugerindo que a janela de tempo na qual os triptanos injetáveis são eficazes é maior do que a dos triptanos orais.^(13,45) Como resposta a este estudo, foi desenvolvida uma formulação de sumatriptano de libertação mais rápida, que embora teoricamente respondesse a este problema, demonstrou piores resultados.⁽⁴⁶⁾ Após estas conclusões, e procurando outras opções terapêuticas, Lampl et al.⁽⁴¹⁾ estudaram o efeito do zolmitriptano em spray nasal em doentes que não haviam respondido ao sumatriptano subcutâneo, observando-se uma diminuição importante da dor.

Cady et al.⁽²⁵⁾ concluíram que o tratamento com Almotriptano foi eficaz em terminar a dor da crise de enxaqueca, independentemente da presença de alodínia, com melhores resultados quando o tratamento foi feito precocemente, até uma hora após o início da cefaleia, e antes da instalação de dor severa. No entanto Burstein⁽³²⁾ põe em causa estas conclusões, argumentando que este estudo não responde adequadamente à questão da influência da alodínia na eficácia do tratamento da enxaqueca com triptanos, dado que a medicação foi administrada sempre precocemente, antes da instalação da alodínia que surge cerca de 4 horas após o início da crise.

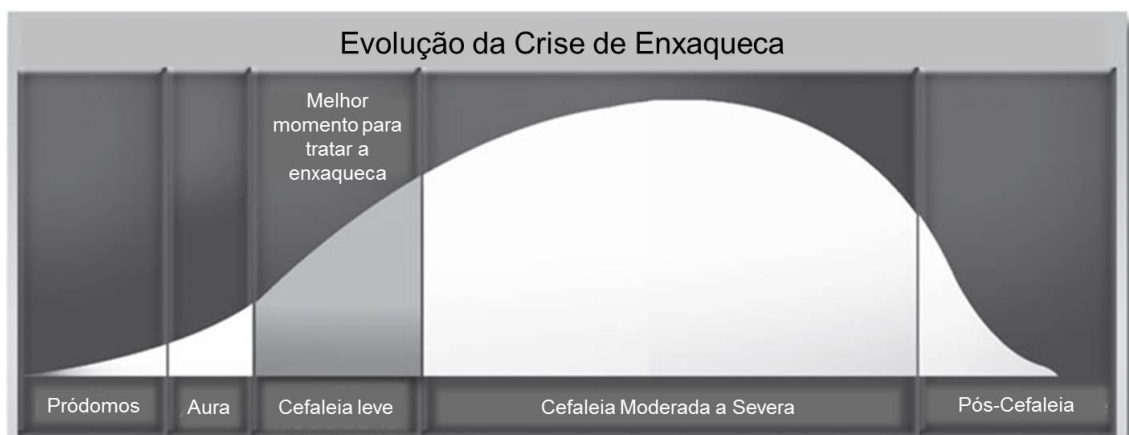


Figura 5 – Melhor momento para tratar a enxaqueca: “Early Intervention”. Adaptado de Cady.⁽³⁹⁾

Sendo a crise de enxaqueca um processo gradual onde a dor, e a alodínia, vão aumentando progressivamente, a questão fundamental é se o fator preditivo da resposta à terapêutica passa pela intensidade da cefaleia, pela presença da alodínia, ou por ambas, quando o tratamento é iniciado precocemente.⁽³¹⁾ No entanto, é consensual que o tratamento com o objetivo de travar a sensibilização central deve ser administrado imediatamente após a instalação da crise de enxaqueca (“Early intervention” – Fig. 5), para prevenir o estabelecimento da alodínia.^(11-13,25,27,33,39,41,47)

Fica por esclarecer se a disparidade da eficácia dos triptanos orais e parentéricos no tratamento da enxaqueca se deve a diferenças na sua farmacocinética ou à estase

gástrica descrita durante a crise, e se a alodínia realmente representa um fator de mau prognóstico para a resposta terapêutica.^(13,24,33,48)

Embora os triptanos representem uma alternativa importante para o tratamento da enxaqueca, foi demonstrado num estudo de Jakubowski et al.⁽⁴²⁾, que a administração de fármacos anti-inflamatórios^(17,28), como ketorolac ou indometacina, é capaz de terminar o processo de sensibilização dos neurónios de segunda ordem^(13,15,47,48) em 68% dos doentes, assim como a crise da enxaqueca, ao contrário do sumatriptano isolado.⁽¹²⁾ Este fenómeno pode ser explicado pela alta concentração de COX encontrada no CTC aquando do estabelecimento da sensibilização central, que vão ser inibidas, diminuindo a produção de prostaglandinas e a hiperexcitabilidade neuronal em doentes que já tenham ultrapassado o tempo eficaz de ação dos triptanos.^(15,42) A administração do ketorolac pode ser eficaz várias horas após o início da crise, mesmo após a instalação da alodínia, desde que não tenha havido anteriormente algum tratamento com analgésicos opióides, que podem conferir resistência a este e outros fármacos.^(33,42) Embora seja uma terapêutica pouco prática para rotina, a administração parentérica de inibidores da COX é uma opção útil para uma terapêutica não narcótica numa emergência ou após falência de outros métodos.⁽⁴²⁾ A associação do sumatriptano ao naproxeno por Landy et al.⁽⁴⁷⁾ administrados até 30 minutos após o início da crise, apresentou também resultados satisfatórios, reforçando a eficácia da combinação de um triptano com um inibidor da COX no tratamento agudo da crise, relativamente ao uso isolado do triptano.^(47,48)

No âmbito do tratamento da enxaqueca refratária aos triptanos, outro fármaco tem demonstrado resultados favoráveis, a dihidroergotamina, um agonista serotoninérgico, adrenérgico e dopaminérgico, que atua no NCT.^(15,33,49,50) O seu mecanismo de ação passa pelo aumento da síntese de prostaglandinas endógenas e pelo

bloqueio da libertação de mediadores como a SP e o CGRP no nervo trigémio, podendo interferir no processo de sensibilização central.^(13,49,50) A sua via de administração era apenas intramuscular⁽⁴⁹⁾, no entanto foi desenvolvida uma formulação para inalação oral⁽⁵⁰⁾ que veio facilitar o seu uso. Estudos de Silberstein⁽⁴⁹⁾ e Tepper⁽⁵⁰⁾, revelaram que a dihidroergotamina é eficaz no tratamento da enxaqueca com alodínia quer seja administrada precoce ou tardiamente na crise, com resultados satisfatórios: 55% dos doentes referiram não ter dor após duas horas da toma, mantendo-se assim nas seguintes 24 horas.⁽⁴⁹⁾

O alívio dos sintomas da alodínia é um objetivo importante no tratamento agudo da enxaqueca porque estão relacionados a uma maior incapacidade por parte do doente, interferindo na sua qualidade de vida.^(3,11,19,21,26) Além disso, a recorrência de eventos sinalizadores de sensibilização central pode estar relacionada com a transformação em enxaqueca crónica, que é essencial prevenir.^(8,9,19,21,24,25)

Tratamento Preventivo

A enxaqueca não pode ser curada, apenas prevenida.⁽⁵¹⁾ Como tal, certos doentes podem beneficiar de tratamento preventivo com o objetivo de diminuir a frequência, intensidade e duração das crises, assim como os episódios com alodínia, melhorar a resposta ao tratamento agudo, reduzindo ainda o risco de abuso da medicação sintomática e da transformação em enxaqueca crónica.^(2,51-54) Segundo as Guidelines da IHS e AHS (American Headache Society)⁽²⁾ são critérios para iniciar este tipo de tratamento: crises recorrentes que interferem com a rotina diária apesar do tratamento sintomático^(51,52,55), elevada frequência de crises, efeitos secundários, contraindicação, falência ou abuso da terapêutica sintomática, o custo financeiro da terapêutica, a preferência do doente e a presença de condições associadas como enxaqueca hemiplégica, enxaqueca basilar, aura prolongada ou enfarte “migranoso”.⁽²⁾

Diversos fármacos de várias classes farmacológicas podem ser usados para a profilaxia da enxaqueca. Estes agentes podem funcionar como estabilizadores da excitabilidade neuronal, modulando vários canais iónicos e sistemas de neurotransmissores, assim como suprimindo a CSD, prevenindo a sensibilização periférica e/ou central, e normalizando a função do tronco cerebral (Tabela 3).^(27,51,56)

Segundo as guidelines⁽⁵⁵⁾ os fármacos com nível A de evidência para o tratamento preventivo da enxaqueca episódica são o valproato, o topiramato, o propranolol, o metoprolol e a flunarizina. Para o tratamento da enxaqueca crónica, está aprovada pela FDA a toxina botulínica.^(27,51,56)

No âmbito da alodínia e sensibilização central, a intervenção na CSD não é a mais importante, tendo nesta área a toxina botulínica um mecanismo de ação mais interessante. Após injeção subcutânea, atua diretamente na sensibilização periférica, inibindo a libertação de SP na raiz dorsal dos nervos sensitivos, e de glutamato e CGRP no CTC – reduzindo o input nociceptivo e interferindo, assim indiretamente na sensibilização central, com resultado na diminuição da dor.^(27,33,52,56,57) A toxina botulínica é administrada trimestralmente em locais como a fronte, músculos temporais, áreas suboccipitais, musculatura cervical póstero-superior e músculo trapézio⁽⁵¹⁾, com bons resultados na diminuição da frequência e duração das crises.^(58,59)

Tabela 3 – Mecanismos de Ação dos Fármacos Usados na Profilaxia da Enxaqueca Episódica.
Adaptado de Galletti et al.⁽⁵⁶⁾

| Fármacos | Inflamação Neurogénica | Sensibilização Periférica e Central | Excitabilidade Neuronal Anormal |
|--------------------|---|--|--|
| Valproato | Reduz a ativação do sistema trigéminovascular. | Previne a Sensibilização Central na PAG. | Aumenta a transmissão de GABA, diminui a transmissão de glutamato, inibe os canais de Na+. |
| Topiramato | Reduz a ativação do sistema trigéminovascular. | Previne a Sensibilização Central na PAG. | Inibe os canais de Na+, bloqueia os canais de Ca ²⁺ , aumenta a transmissão de GABA, inibe a transmissão de glutamato, reduz a excitabilidade neuronal. |
| Propranolol | Modula a transmissão de Serotonina. | Regula a ativação da PAG e previne a Sensibilização Central. | Normaliza a excitabilidade neuronal no SNC. |
| Flunarizina | Atenua a vasodilatação dural e reduz a síntese de NO. | Previne a Sensibilização Central. | Bloqueia os canais de Ca ²⁺ e de Na ²⁺ , regula a excitabilidade neuronal. |

Quanto aos anti-epilépticos, dois são aprovados na profilaxia da enxaqueca⁽⁶⁰⁻⁶²⁾, o topiramato^(54,63) e o valproato de sódio^(60,64), com eficácia comprovada na diminuição

da gravidade e frequência das crises.^(54,60-63) Estes fármacos modificam a excitabilidade neuronal pela ligação aos canais de cálcio e sódio do sistema trigéminovascular, ativados pela inflamação neurogénica, diminuindo a CSD.⁽⁵⁴⁾ Atuam também aumentando a neurotransmissão mediada pelo GABA, e bloqueando a libertação de glutamato, modulando assim a hiperexcitabilidade neuronal e a transmissão nociceptiva no NCT, assim como nas vias descendentes da transmissão da dor, conseguindo eventualmente deste modo, atuar no processo de sensibilização central.^(52,54,56)

Os beta-bloqueantes são comprovadamente úteis na prevenção da enxaqueca^(55,65-67), pois reduzem significativamente a frequência das crises a curto prazo, não havendo ainda informações acerca da eficácia a longo prazo⁽⁶⁷⁾, com o propranolol^(53,67) e o metoprolol^(55,56) com mais evidência demonstrada. Estes fármacos têm como mecanismos principais a inibição da libertação de NA e da atividade da tirosina-hidroxilase, reduzindo a excitabilidade neuronal, podendo também atuar no sistema serotoninérgico, bloqueando os seus recetores e inibindo a síntese de 5-HT^(52,56). Assim sendo, os beta-bloqueantes exercem a sua ação através da interferência nos sistemas noradrenérgicos e serotoninérgicos, da supressão da CSD, e também, possivelmente, pela ação no tálamo, interferindo na transmissão do input sensitivo para o córtex primário somatossensitivo e no processamento da informação cortical.⁽⁵⁶⁾

Os bloqueadores dos canais de cálcio são úteis no tratamento na enxaqueca devido à sua ação nos canais existentes no gânglio do trigémio, cujo bloqueio, é capaz de reduzir a vasodilatação dural e a síntese de NO^(53,56). O fármaco mais usado desta classe é a Flunarizina, com eficácia demonstrada na redução da frequência de crises⁽⁶⁸⁻⁷⁰⁾, que se pensa também que possa interferir com a libertação do glutamato e na ativação do seu recetor NMDA, conseguindo assim regular a excitabilidade neuronal, e interferir na transmissão nociceptiva e no processo de sensibilização central.⁽⁵⁶⁾

Apesar da variedade de escolhas para a profilaxia da enxaqueca, a escolha do fármaco a utilizar continua a ser pela avaliação dos efeitos secundários de cada um e pelas comorbilidades de cada paciente que possam impossibilitar ou até ser beneficiadas por determinado medicamento (Tabela 4).^(51,52,55)

Tabela 4 – Indicações, Contraindicações e Efeitos Adversos dos Fármacos Usados na Profilaxia da Enxaqueca Episódica. Adaptado de Galletti et al.⁽⁵⁶⁾

| Fármacos | Indicações Relativas | Contraindicações Relativas | Efeitos Adversos |
|--------------------|-------------------------------|---|--|
| Valproato | Epilepsia, Mania, Ansiedade. | Doença hepática, Alterações da Coagulação. | Náusea, Dispepsia, Sedação Aumento do apetite, Aumento ponderal. |
| Topiramato | Epilepsia, Mania, Ansiedade. | Litíase Renal, Doença Hepática. | Parestesia, Perda ponderal, Alteração do paladar, Alterações da linguagem. |
| Propranolol | Hipertensão, Angina de Peito. | Asma, Depressão, Insuficiência Cardíaca, Doença de Raynaud, Diabetes. | Fadiga, Letargia, Náusea, Depressão, Tonturas, Alterações da Memória. |
| Flunarizina | Hipertensão, Vertigens. | Obesidade, Depressão, Doença de Parkinson. | Sonolência, Aumento ponderal, Depressão, Parkinsonismo. |

Normalmente, a eficácia da terapêutica começa a desvanecer quando esta é descontinuada, optando-se assim por tratamentos de 4 a 6 meses⁽⁷¹⁾, com aumento progressivo da dose.⁽²⁷⁾

A profilaxia da enxaqueca deve, no entanto, ser continuada em pacientes com risco de transformação em enxaqueca crónica, abuso de medicação sintomática ou contraindicações aos fármacos utilizados no tratamento agudo.⁽⁵²⁾

Agradecimentos

Este espaço é dedicado àqueles que deram a sua contribuição para que esta dissertação fosse realizada.

A todos eles aqui deixo o meu agradecimento sincero.

À Dra. Lúvia Sousa e Dra. Inês Marques pela sua orientação.

À minha família pelo incentivo e apoio incondicional.

À Rita pela sua preciosa ajuda na formatação deste trabalho.

Referências Bibliográficas

1. Lipton RB, Scher AI, Kolodner K, et al. Migraine in the United States, Epidemiology and patterns of health care use. *Neurology* 2002;58:885-894.
2. Evidence-Bases Guidelines for Migraine Headache in the Primary Care Setting: Pharmacological Management for Prevention of Migraine. *Cephalalgia* 2009;32(1):6-38.
3. Lipton RB, Stewart WF, Diamond S, et al. Prevalence and burden of migraine in the United States: data from the American Migraine Study II. *Headache* 2001; 41:646-657.
4. Lance J and Goadsby P. *Mechanism and Management of Headache*. 7th ed. USA: Elsevier, 2005.
5. Martin VT and Behbehani MM. Toward a rational understanding of migraine trigger factors. *Med Clin North Am* 2001;85(4):911-941.
6. Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society. The International Classification of Headache Disorders, 2nd edition. *Cephalalgia* 2004;24(1):1-151.
7. Cutrer M. Pathophysiology of Migraine. *Seminars in Neurology* 2010;30:120-130.
8. Lipton RB. Tracing Transformation: Chronic Migraine classification, progression and epidemiology. *Neurology* 2009;72: S3-S7.
9. Lovati C, D'Amico D, Bertora P, et al. Allodynia in migraine: frequent random association or unavoidable consequence? *Expert Rev. Neurother* 2009;9(3):395-408.
10. Marques MI. *Fisiopatologia da Enxaqueca*. Tese de Mestrado, Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra, Portugal, 2010.
11. Landy S, Rice K, Lobo B, et al. Central Sensitisation and Cutaneous Allodynia in Migraine. *CNS Drugs* 2004;18(6):337-342.
12. Goadsby P. Migraine, Allodynia, Sensitisation and All of That. *Neurology* 2005; 53:10-16.
13. Dahlof C. Cutaneous Allodynia and Migraine: Another View. *Current Pain and Headache Reports* 2006;10:231-238.

14. Goadsby P, Lipton RB, Ferrari M et al. Migraine – Current Understanding and Treatment. *N Engl J Med* 2002;346:257-270.
15. Schurks M and Diener HC. Migraine, Allodynia, and implications for treatment. *European Journal of Neurology* 2008;15:1279-1285.
16. Mathew N, Kailasam J and Seifert T. Clinical recognition of allodynia in migraine. *Neurology* 2004;63:848-852.
17. Edelmayer RM, Vanderah TW, Majuta L et al. Medullary Pain Facilitating Neurons Mediate Allodynia in Headache-related Pain. *Ann Neurology* 2009; 65(2):184-193.
18. Burstein R, Jakubowski M, Garcia-Nicas E et al. Thalamic sensitization transforms localized pain into widespread allodynia. *Ann Neurology* 2010; 68:81-91.
19. Lipton RB, Bigal ME, Ashina S, et al. Cutaneous Allodynia in the Migraine Population. *Ann Neurology* 2008; 63(2):148-158.
20. Bigal ME, Ashina S, Burstein R, et al. Prevalence and characteristics of allodynia in headache sufferers. *Neurology* 2008;70(17):1525-1533.
21. D’Agostino V, Francia E and Licursi V. Clinical and personality features of allodynic migraine. *Neurology* 2010; 31(1):S159-S161.
22. Lovati C, D’Amico D and Bertora P. Acute and Interictal Allodynia in Patients With Different Headache Forms: An Italian Pilot Study. *Headache* 2008;48:272-277.
23. Young W, Richardson E and Shukla P. Brush Allodynia in Hospitalized Headache Patients. *Headache* 2005;45:999-1003.
24. Guy N, Marques AR and Orliaguet T. Are there differences between cephalic and extracephalic cutaneous allodynia in migraine patients? *Cephalgia* 2010;30(7):881-886.
25. Cady R, Freitag F and Mathew N. Allodynia-Associated Symptoms, Pain Intensity and Time to Treatment: Predicting Treatment Response in Acute Migraine Intervention. *Headache* 2009.
26. Burstein R, Yarnitsky D and Goor-Aryeh I. An association between migraine and cutaneous allodynia. *Ann Neurol* 2000;47:614-624.
27. Mathew N. Pathophysiology of Chronic Migraine and Mode of Action of Preventive Medications. *Headache* 2011;51;S2:84-92.

28. Burstein R and Jakubowski M. Managing migraine associated with sensitization. *Handb Clin Neurol* 2010;97:207-15.
29. Burstein R, Yamamura H, Malick A et al. Chemical stimulation of the intracranial dura induces enhanced responses to facial stimulation in brain stem trigeminal neurons. *J Neurophysiol* 1998;79:964-982.
30. Burstein R, Cutrer MF and Yarnitsky D. The development of cutaneous allodynia during a migraine attack: clinical evidence for the sequential recruitment of spinal and supraspinal nociceptive neurons in migraine. *Brain* 2000;123:1703-1709.
31. Landy S, McGinnis J and McDonald S. Clarification of Developing and Established Clinical Allodynia and Pain-Free Outcomes. *Headache* 2007;47:247-252.
32. Burstein R. Almotriptan Efficacy in Migraine With Developing Allodynia Is as High as the Efficacy in Migraine Without Allodynia – But Is It the Same in Migraine With Established Allodynia? *Headache* 2009. Journal Compilation American Headache Society
33. Young W. Allodynia as a Complication of Migraine: Background and Management. *Current Treatment Options in Neurology* 2009; 11:3-9.
34. Sand T, Zhitniy N and Nilsen KB. Thermal pain thresholds are decreases in the migraine preattack phase. *Eur J Neurol* 2008;15:1199-1205.
35. Ferrari M, Goadsby P and Roon K. Triptans (serotonin,5-HT_{1B/1D} agonists) in migraine: detailed results and methods of a meta-analysis of 53 trials. *Cephalalgia* 2002;22:633-658.
36. Silberstein SD. Migraine. *Lancet* 2004;363:381-391.
37. Tepper S and Spears R. Acute Treatment of Migraine. *Neurol Clin* 2009;27:417–427.
38. Diener HC, Holle D and Dodick D. Treatment of Chronic Migraine. *Curr Pain Headache Rep* 2011;15:64–69.
39. Cady R. Treating an Acute Attack of Migraine. *Headache* 2008;48(9):1415-1416.
40. Levy D, Jakubowski M and Burstein R. Disruption of communication between peripheral and central trigeminovascular neuron mediates the antimigraine action of 5HT_{1B/1D} receptor agonists. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004;101:4274-4279.

41. Lampl C, Huber G and Haas S. Difference in triptan effect in patients with migraine and early allodynia. *Cephalalgia* 2008; 28:1031-1038.
42. Jakubowski M, Levy D and Goor-Aryeh I. Terminating Migraine With Allodynia and Ongoing Central Sensitization Using Parenteral Administration of COX1/COX2 Inhibitors. *Headache* 2005;45:850-861.
43. Burstein R, Collins B and Jakubowski M. Defeating migraine pain with triptans: a race against the development of cutaneous allodynia. *Ann Neurol* 2004;55:19-26.
44. Cady R, Martin V and Mauskop A. Symptoms of cutaneous sensitivity pre-treatment and post-treatment: results from the rizatriptan TAME studies. *Cephalalgia* 2007;27:1055-1060.
45. Diamond S, Freitag F, Feoktistov et al. Sumatriptan 6 mg subcutaneous as an effective migraine treatment in patients with cutaneous allodynia who historically fail to respond to oral triptans. *J Headache Pain* 2007;8:13-18.
46. Sheftell FD, Dahlof C and Brandes JL. Two replicate randomized, double-blind, placebo-controlled trials of the time to onset of pain relief in the acute treatment of migraine with a fast-disintegrating/rapid-release formulation of sumatriptan tablets. *Clin Ther* 2005;27:407-417.
47. Landy S, Hoagland R and Hoagland N. Sumatriptan-Naproxen Migraine Efficacy in Allodynic Patients: Early Intervention. *Headache* 2012;52:133-139.
48. Schoenen J, Klippel N and Giurgea S. Almotriptan and its combination with aclofenac for migraine attacks: a study of efficacy and the influence of auto-evaluated brush allodynia. *Cephalalgia* 2008; 28:1095-1105.
49. Silberstein S, Young W and Hopkins M. Dihydroergotamine for Early and Late Treatment of Migraine With Cutaneous Allodynia: An Open-Label Pilot Trial. *Headache* 2007;47:878-885.
50. Tepper S, Kori S and Borland S. Efficacy and Safety of MAP0004, Orally Inhaled DHE in Treating Migraines With and Without Allodynia. *Headache* 2012;52:37-47.
51. Fenstermacher N, Levin M and Ward T. Pharmacological prevention of migraine. *BMJ* 2011;342:d583.
52. Barbanti P, Aurilia C and Egeo G. Migraine prophylaxis: what is new and what we need? *Neurol Sci* 2011;32(1):S111-S115.
53. Dodick, D. Prevention of migraine. *BMJ* 2010;341:c5229.

54. Ferrari A, Tiraferri I and Neri L. Clinical pharmacology of topiramate in migraine prevention. *Expert Opin. Drug Metab. Toxicol.* 2011;7(9):1169-1181.
55. Evers S, Afra J and Frese A. EFNS guideline on the drug treatment of migraine-revised report of an EFNS task force. *Eur J Neurol* 2009;16:968-981.
56. Galletti F, Cupini L and Corbelli I. Pathophysiological basis of migraine prophylaxis. *Progress in Neurobiology* 2009;89:176-192.
57. Mathew N, Kailasam J and Meadors L. Predictors of response to botulinum toxin type A (BoNTA) in chronic daily headache. *Headache* 2008;48:194-200.
58. Diener HC, Dodick DW and Aurora SK. OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine: results from the double-blind, placebo-controlled phase of the PREEMPT 2 trial. *Cephalalgia* 2010;30(7):804-814.
59. Evers S, Vollmer-Haase J and Schwaag S. Botulinum toxin A in the prophylactic treatment of migraine – a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Cephalalgia* 2004;24:838-843.
60. Jensen R, Brinck T and Olesen J. Sodium Valproate has a prophylactic effect in migraine without aura: a triple-blind, placebo-controlled crossover study. *Neurology* 1994;44:647-651.
61. Mulleners WM and Chronicle EP. Anticonvulsants in migraine prophylaxis: a Cochrane review. *Cephalalgia* 2008;28:585-597.
62. Silberstein SD, Neto W and Schmitt J. Topiramate in migraine prevention: results of a large controlled trial. *Arch Neurol* 2004;61:490-495.
63. Diener H, Tfelt-Hansen P and Dahlof C. Topiramate in migraine prophylaxis: results from a placebo-controlled trial with propranolol as an active control. *J Neurol* 2004;251:943-950.
64. Freitag F, Collins S and Carlson H. A randomized trial of divalproex sodium extended-release tablets in migraine prophylaxis. *Neurology* 2002;58:1652-1659.
65. Silberstein S. Preventive Migraine Treatment. *Neurol Clin* 27 2009; 27:429–443.
66. D’Amico D. Pharmacological prophylaxis of chronic migraine: a review of double-blind placebo-controlled trials. *Neurol Sci* 2010;31(1):S23-S28.
67. Linde K and Rossnagel K. Propranolol for migraine prophylaxis. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;2:CD003225.

68. Reveix H, Cardona A and Ospina E. Effectiveness of flunarizine in the prophylaxis of migraine: a meta-analytical review of the literature. *Revista de Neurol* 2003;36:907-912.
69. Diamond S and Freitag FG. A double blind trial of flunarizine in migraine prophylaxis. *Headache* 1993;4:169-172.
70. Diener H, Matias-Guiu J and Hartung E. Efficacy and tolerability in migraine prophylaxis of flunarizine in reduced doses: a comparison with propranolol 160 mg daily. *Cephalalgia* 2002;22:209-221.
71. Loder E and Biondi D. General principles of migraine management: the changing role of prevention. *Headache* 2005;45:S33-S47.

Anexo

Adaptado de “Manuscript Submission Guidelines: Cephalalgia”

Cephalalgia is a medical-neurological journal in the field of headache research, and is the official journal of the International Headache Society.

1. Peer review policy

Cephalalgia operates a conventional single-blind reviewing policy in which the reviewer's name is always concealed from the submitting author.

Generally each manuscript is reviewed by at least two referees. All manuscripts are reviewed as rapidly as possible, and an editorial decision is generally reached within (eg) 5-6 weeks of submission.

Obligate external peer-review is not mandatory. After review by the Editor-in-Chief and Associate Editor, a decision is made whether to send the manuscript for external peer review.

In addition case reports may be also be reviewed by the Editor-in-Chief and Associate Editor without external peer review or with only 1 external peer reviewer.

Please note that in any papers where the Editor-in-chief is an author the processing of the manuscript is handled by an Associate Editor and the Editor-in-chief is totally blinded from the procedure and will never have access to the peer reviewer details.

1.1 Fast-track review

Cephalalgia can also provide a fast-track review process whereby two Associate Editors may review a manuscript within 72 hours and on-line publication occurs within 4 weeks of acceptance. The cost of such rapid review is \$800.00 USD and this payment is to cover the time of the Associate Editors. Please note that this payment does not in anyway guarantee publication; it is strictly to facilitate the rapid review and does not in anyway constitute a guarantee of publication.

2. Article types

Cephalalgia publishes original papers on *all* aspects of headache. The journal provides an international forum for original research papers, review articles and short communications.

The Journal considers the following kinds of article for publication:

1. Editorials
2. Viewpoints/perspectives
3. Review Articles
4. Original research papers
5. Brief reports
6. Clinical correspondence
7. Letters

The below table gives typical word counts for submissions to *Cephalalgia*, however these are not set, fixed limits and the Editors can be flexible where necessary. Nevertheless, please do try to make your articles concise and make every effort to reduce the word count.

Occasionally it may be necessary to go over the suggested word counts to accommodate important information but please note that Editors may still request that overly lengthy articles are reduced by the Authors.

Table 1. Overview of recommended maximums for manuscript submissions to *Cephalalgia*

| Article Type | Abstract | Main Text Word* limit | References** | Figures | Tables |
|--|------------|-----------------------|--------------|--|--|
| Viewpoints/ perspectives | N/A | 500 | 3 | 1 | 1 |
| Review Articles <i>Narrative review</i> Systematic review | 200 200 | 4,000 4,000 | 100 100 | As necessary for the requirements of the article | As necessary for the requirements of the article |
| Original Research Papers | 200 | 3,000-3,500 | 35 | As necessary for the requirements of the article | As necessary for the requirements of the article |
| Brief Reports / Clinical Correspondence | 150 | 1,250 -1,500 | 12 | 2 | 1 |
| Letter to the Editor | N/A | 500 | 3 | 1 | 1 |

* Excluding abstract and references.

** See section 9.3 for referencing styles

3. How to submit your manuscript

Before submitting your manuscript, please ensure you carefully read and adhere to all the guidelines and instructions to authors provided below. Manuscripts not conforming to these guidelines may be returned.

Cephalalgia is hosted on Manuscript Central a web based online submission and peer review system powered by ScholarOne™ Manuscripts. Please read the Manuscript Submission guidelines below, and then simply visit <http://mc.manuscriptcentral.com/Cephalalgia> to login and submit your article online.

IMPORTANT: Please check whether you already have an account in the system before trying to create a new one. If you have reviewed or authored for the journal in the past year it is likely that you will have had an account created. For further guidance on submitting your manuscript online please visit ScholarOne Online Help.

All papers must be submitted via the online system. If you would like to discuss your paper prior to submission, please refer to the contact details below.

Wendy Krank

Managing Editor

Cephalalgia Editorial Office

10055 E Mountain View Lake #2034

Scottsdale, AZ 85258

USA

editorial.cephalalgia@gmail.com

4. Journal contributor's publishing agreement

Before publication SAGE requires the author as the rights holder to sign a Journal Contributor's Publishing Agreement. For *Cephalalgia* copyright in the work will be assigned from the author to the society. It is a condition of acceptance that all manuscripts submitted must be original, not under consideration for publication elsewhere, and not previously published. For more information please visit our Frequently Asked Questions on the SAGE Journal Author Gateway.

4.1 SAGE Choice

If you wish your article to be freely available online immediately upon publication (as some funding bodies now require), you can opt for it to be included in SAGE Choice subject to payment of a publication fee. The manuscript submission and peer reviewing procedure is unchanged. Upon acceptance of your article, you will be asked to inform SAGE directly if you are choosing SAGE Choice. For further information, please visit SAGE Choice.

For any questions not covered on the Frequently Asked Questions page, please send an email to authorqueries@sagepub.com.

5. Declaration of conflicting interests

Within your Journal Contributor's Publishing Agreement you will be required to make a certification with respect to a declaration of conflicting interests. It is the policy of *Cephalalgia* to require a declaration of conflicting interests from all authors enabling a statement to be carried within the paginated pages of all published articles.

Please include any declaration at the end of your manuscript after any acknowledgements and prior to the references, under a heading 'Conflict of Interest Statement'. If no declaration is made the following will be printed under this heading in your article: 'None Declared'. Alternatively, you may wish to state that 'The Author(s) declare(s) that there is no conflict of interest'.

When making a declaration the disclosure information must be specific and include any financial relationship that all authors of the article has with any sponsoring organization and the for-profit interests the organization represents, and with any for-profit product discussed or implied in the text of the article.

Any commercial or financial involvements that might represent an appearance of a conflict of interest need to be additionally disclosed in the covering letter accompanying your article to assist the Editor in evaluating whether sufficient disclosure has been made within the Conflict of Interest statement provided in the article.

For more information please visit the SAGE Journal Author Gateway.

6. Other conventions

Papers based on clinical investigation must satisfy the Editorial Board that they conform to ethical standards as described in the Declaration of Helsinki. Acceptance of an investigational study by the appropriate ethical committee should be confirmed. Any form of registration that may identify a patient must be excluded from the content of the paper. When clinical photographs of patients are submitted, consent by the patient must be obtained prior to submission of the article. This is the responsibility of the author.

ICMJE

All materials should comply with the Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals, prepared by the International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE). All submissions should be accompanied by an ICMJE Uniform Disclosure Form for Potential Conflicts of Interest.

Use standard abbreviations. Any non-standard abbreviations (to be avoided if possible) should be explained in the text the first time they are used. Avoid abbreviations in the title.

Quantities and units should be expressed in accordance with the recommendations of the International System of Units (Système International d'Unités).

STROBE

The STROBE Statement is referred to in the Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals by the International Committee of Medical Journal Editors. The STROBE checklist **MUST** be completed and sent to the Editorial Office by post or fax. Alternatively, scanned copies of the hand-signed forms can be e-mailed.

CONSORT

Reports of clinical trials should adhere to the tenets of the CONSORT statement (JAMA 2001;285: 1987-1991). A flow chart **MUST** be provided describing the progress of patients through the trial. A checklist of CONSORT requirements **MUST** also be completed. Both forms **MUST** be sent to the Editorial Office by post or fax. Alternatively, scanned copies of the hand-signed forms can be e-mailed.

PRISMA

Systematic reviews and meta-analyses should adhere to the principles of the PRISMA statement (BMJ 2009; 339:b2535). The PRISMA flow diagram **MUST** be provided and the checklist **MUST** also be completed. Both forms **MUST** be sent to the Editorial Office by post or fax. Alternatively, scanned copies of the hand-signed forms can be e-mailed.

Study Protocols

If your article has a study protocol please upload it as a supplementary file (see 9.4.7 for guidance on uploading supplementary files). This is optional, but it will help us to evaluate the study.

7. Acknowledgements

Any acknowledgements should appear at the end of your article prior to your Declaration of Conflicting Interests (if applicable), any notes and your References.

All contributors who do not meet the criteria for authorship should be listed in an “Acknowledgements” section. Examples of those who might be acknowledged include a person who provided purely technical help, writing assistance, or a department chair who provided only general support. Authors should disclose whether they had any writing assistance and identify the entity that paid for this assistance.

7.1 Funding Acknowledgement

To comply with the guidance for Research Funders, Authors and Publishers issued by the Research Information Network (RIN), *Cephalalgia* additionally requires all Authors to acknowledge their funding in a consistent fashion under a separate heading. All research articles should have a funding acknowledgement in the form of a sentence as follows, with the funding agency written out in full, followed by the grant number in square brackets: This work was supported by the Medical Research Council [grant number xxx].

Multiple grant numbers should be separated by comma and space. Where the research was supported by more than one agency, the different agencies should be separated by semicolon, with “and” before the final funder. Thus: This work was supported by the

Wellcome Trust [grant numbers xxxx, yyyy]; the Natural Environment Research Council [grant number zzzz]; and the Economic and Social Research Council [grant number aaaa].

In some cases, research is not funded by a specific project grant, but rather from the block grant and other resources available to a university, college or other research institution.

Where no specific funding has been provided for the research we ask that corresponding authors use the following sentence: This research received no specific grant from any funding agency in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

Please include this information under a separate heading entitled “Funding” directly after any other Acknowledgements prior to your “Declaration of Conflicting Interests” (if applicable), any Notes and your References.

For more information on the guidance for Research Funders, Authors and Publishers, please visit: <http://www.rin.ac.uk/funders-acknowledgement>.

8. Permissions

Authors are responsible for obtaining permission from copyright holders for reproducing any illustrations, tables, figures or lengthy quotations previously published elsewhere. For further information including guidance on fair dealing for criticism and review, Please visit our Frequently Asked Questions on the SAGE Journal Author Gateway.

9. Manuscript style

9.1 File types

Only electronic files conforming to the journal's guidelines will be accepted. Preferred formats for the text and tables of your manuscript are Word DOC, RTF, XLS. LaTeX files are also accepted. Please also refer to additional guidelines on submitting artwork [and supplemental files] below.

9.2 Journal Style

Cephalalgia conforms to the SAGE house style. Click here to review guidelines on SAGE UK House Style.

9.3 Reference Style

Cephalalgia operates a SAGE Vancouver reference style. Click here to review the guidelines on SAGE Vancouver to ensure your manuscript conforms to this reference style. [link to landing page for SAGE UK Reference Guidelines.

9.4. Manuscript Preparation

The text should be double-spaced throughout and with a minimum of 3cm for left and right hand margins and 5cm at head and foot. Text should be standard 10 or 12 point.

9.4.1 Title page

The first page of your manuscript should include the following information

1. Title
2. Keywords
3. Structured abstract
4. Corresponding author contact details
5. Top five key references

9.4.2 Your Title, Keywords and Abstracts: Helping readers find your article online

The title, keywords and abstract are key to ensuring readers find your article online through online search engines such as Google. Please refer to the information and guidance on how best to title your article, write your abstract and select your keywords

by visiting SAGE's Journal Author Gateway Guidelines on How to Help Readers Find Your Article Online.

9.4.3 Structuring your abstract

Your abstract should be no more than 200 words. It is essential that you structure your abstract with headings that follow the structure of the main headings in your article. At the very least for original manuscripts, brief reports and clinical correspondence this should include (but is not limited to); background or aim; methods or case results and discuss or conclusions.

Any papers received without a structured abstract will be returned to the corresponding author.

9.4.4 Corresponding Author Contact details

Full contact details for the corresponding author including email, mailing address and telephone numbers. Academic affiliations are required for all co-authors.

9.4.5 Listing your top five key references

To ensure an expedient review of all manuscripts, and to assist the Editor and Associate Editors in allocating the most appropriate and knowledgeable reviewers for your article, please list five key references from your reference list, along with the senior author's email address and contact information from each of these five references.

9.4.6 Guidelines for submitting artwork, figures and other graphics

For guidance on the preparation of illustrations, pictures and graphs in electronic format, please visit SAGE's Manuscript Submission Guidelines.

9.4.7 Guidelines for submitting supplemental files

This journal is able to host approved supplemental materials online, alongside the full-text of articles. Supplemental files will be subjected to peer-review alongside the article. For more information please refer to SAGE's Guidelines for Authors on Supplemental Files.

9.4.8 English Language Editing services

Non-English speaking authors who would like to refine their use of language in their manuscripts might consider using a professional editing service. Visit <http://www.sagepub.co.uk/authors/journal/submission.sp> for further information.

10. After acceptance

10.1 Proofs

We will email a PDF of the proofs to the corresponding author.

10.2 E-Prints and Complimentary Copies

SAGE provides authors with access to a PDF of their final article. For further information please visit <http://www.sagepub.co.uk/authors/journal/reprint.sp>. We additionally provide the corresponding author with complimentary copy of the print issue in which the article appears up to a maximum of 5 copies for onward supply by the corresponding author to co-authors.

10.3 SAGE Production

At SAGE we place an extremely strong emphasis on the highest production standards possible. We attach high importance to our quality service levels in copy-editing, typesetting, printing, and online publication (<http://online.sagepub.com/>). We also seek to uphold excellent author relations throughout the publication process.

We value your feedback to ensure we continue to improve our author service levels. On publication all corresponding authors will receive a brief survey questionnaire on your experience of publishing in Cephalagia with SAGE.

10.4 OnlineFirst Publication

Cephalalgia benefits from OnlineFirst, a feature offered through SAGE's electronic journal platform, SAGE Journals Online. It allows final revision articles (completed articles in queue for assignment to an upcoming issue) to be hosted online prior to their inclusion in a final print and online journal issue which significantly reduces the lead time between submission and publication. For more information please visit our OnlineFirst Fact Sheet.

11. Further information

Any correspondence, queries or additional requests for information should be sent to the Editorial Office as follows:

Wendy Krank

Managing Editor

Cephalalgia Editorial Office

10055 E Mountain View Lake #2034

Scottsdale, AZ 85258

USA

editorial.cephalalgia@gmail.com