

**The Chronification of Migraine
International Headache Society Masters
School, May 2012**

Conceitos, Mecanismos e Tratamento

Abouch Krymchantowski

Centro de Avaliação e Tratamento da Dor de Cabeça do Rio
de Janeiro

Headache Center of Rio

abouchkrym@uol.com.br

Migrânea: Aspectos evolutivos ¹



Adaptado com permissão¹

1. Bigal M et al. *Neurology*. 2008;71:848–855.

Migrânea Crônica ou Transformada

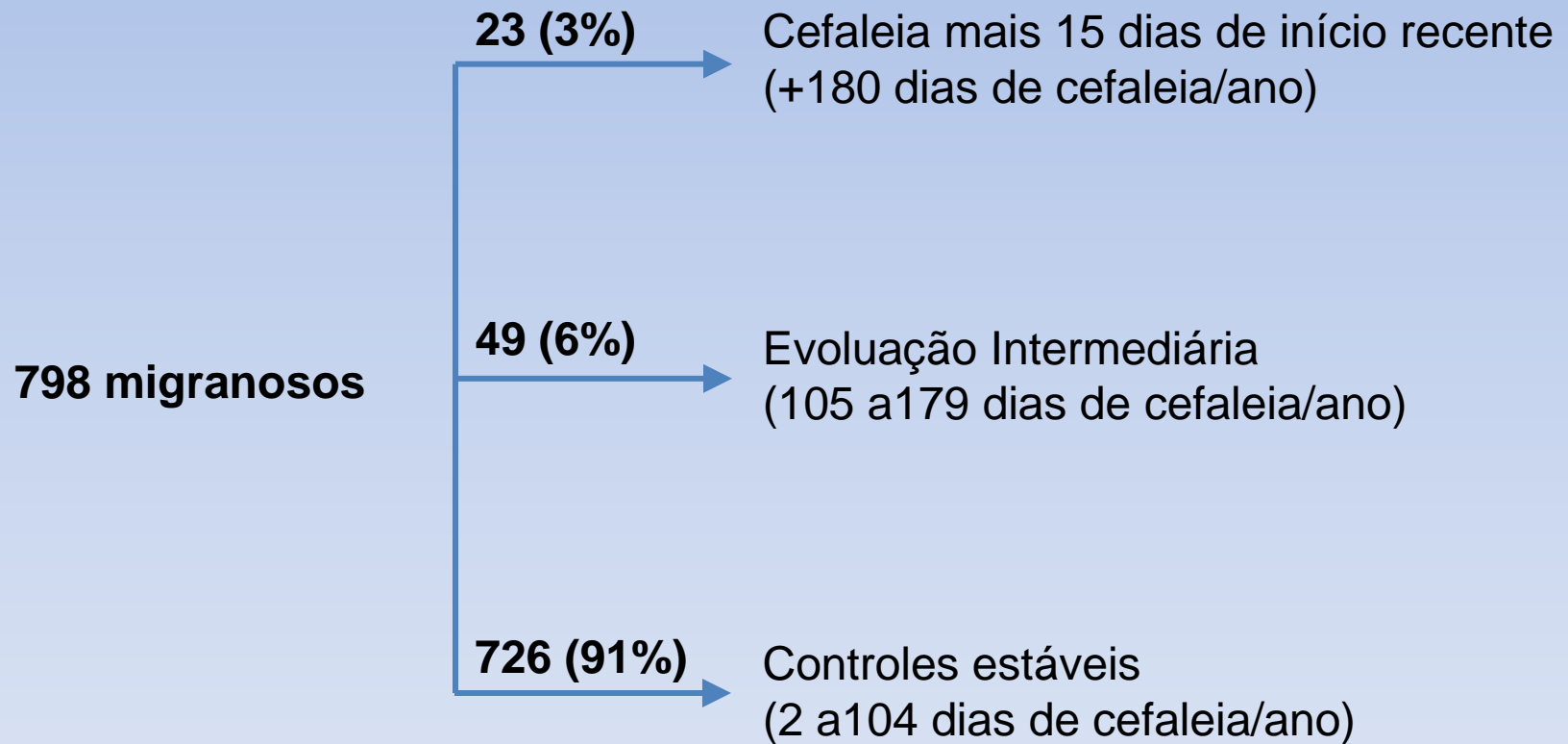
- Conhecida clinicamente há mais de 30 anos
- Evolução da migrânea episódica para crises de cefaleia em mais de 15 dias/mês
- Perde características típicas da migrânea e passa a cefaleia = CTT
- Fatores relacionados à evolução*
 - Uso excessivo de medicamentos sintomáticos
 - “Neuroticismo”
 - Hipertensão Arterial
- Eterno conflito entre escolas pragmáticas e teóricas

*Mathew NT. 1982, 1987. Solomon, 1992. Silberstein e col, 1994, 1996.

Evidência da Epidemiologia¹

Baseline

Acompanhamento de 1 ano



Fatores de risco para progressão de migrânea episódica para migrânea crônica

Não modificáveis

Sexo feminino

Baixo *status* socioeconômico

Trauma de crânio

Modificações podem resultar:

- ↓ Impacto da cefaleia
- ↓ Progressão da migrânea
- ↑ Índice de remissão

Modificáveis por intervenções de saúde

Obesidade

Uso excessivo de sintomáticos

Uso excessivo de cafeína

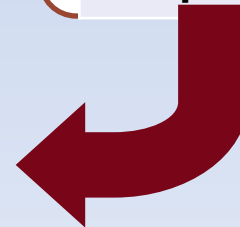
Rotina de vida estressante

Ronco

Depressão, Ansiedade

Transtornos de Personalidade*

Frequência das crises



Migrânea Crônica: Conceito atual da Classificação e Diagnóstico

ICHD-2R¹ ± Cefaleia por uso excessivo de Medicamentos² combinados

Diagnóstico simplificado

Cefaleia em ≥ 15 dias/mês por 3 meses¹
 ≥ 5 crises de migrânea prévias¹



Cefaleia em ≥ 15 dias/mês

Em ≥ 8 dias/mês, cefaleia preenche critérios para migrânea¹
tem ≥ 2 dos seguintes:



Duração média de ≥ 4 horas/dias, em $\geq 50\%$ com características migrainosas

- a) unilateral,
 - b) pulsátil,
 - c) moderada ou intensa,
 - d) agravada por atividade física, e
- ≥ 1 dos seguintes:
- a) náusea e/ou vômitos,
 - b) fotofobia e fonofobia

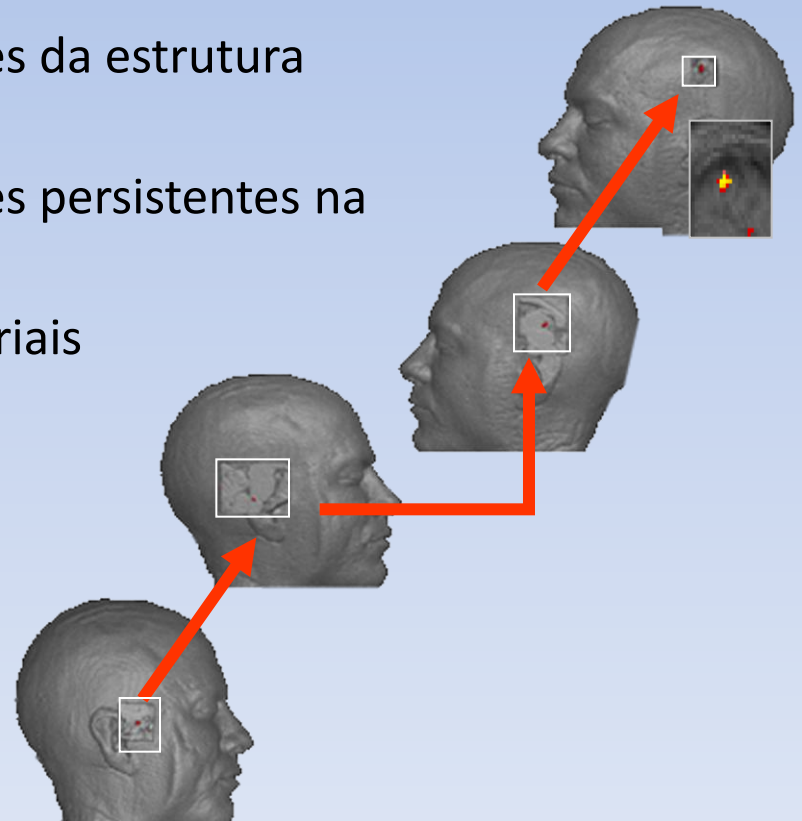
Tratada ou aliviada com triptanos ou ergots
Não atribuída a outras doenças¹
Subclassificada com ou sem uso excessivo de medicamentos (CEM)²



Com ou sem uso excessivo de medicamentos

Fisiopatologia da Migrânea Crônica

- Fundamentos biológicos das crises na migrânea crônica e episódica são semelhantes
- A migrânea crônica envolve alterações da estrutura cerebral
- A migrânea crônica envolve alterações persistentes na função cerebral incluindo
 - Sensibilização de vias trigeminais sensoriais
 - Excitabilidade aumentada do SNC

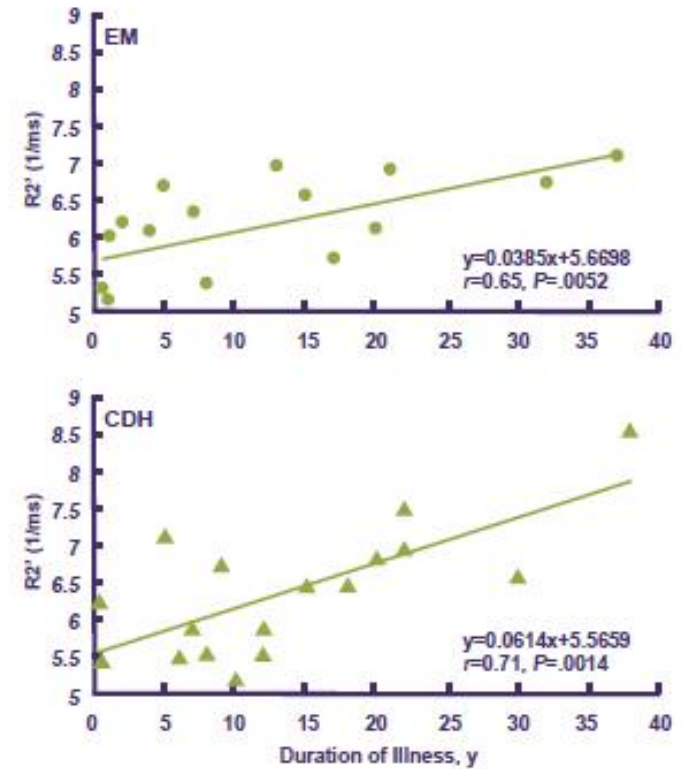
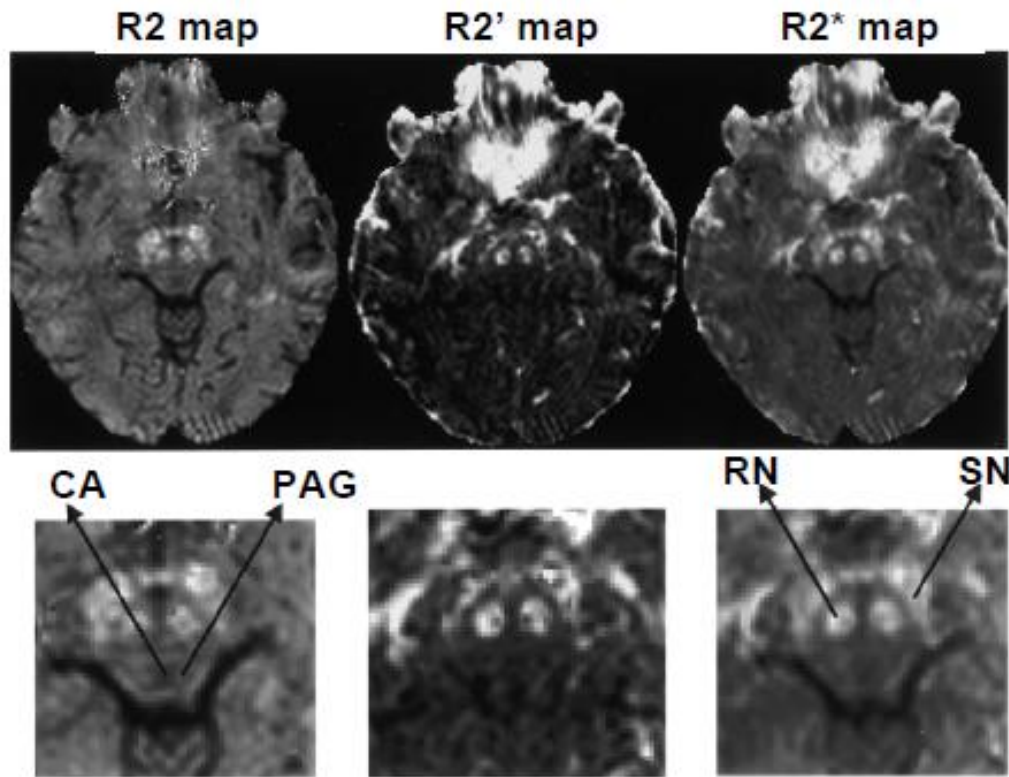


Goadsby PJ et al. *N Engl J Med.* 2002;346:257-270.

Artwork adapted from Silberstein SD et al, eds. *Wolff's Headache and Other Head Pain.* 8th ed. New York: Oxford Univ. Press; 2008.

Migrânea crônica envolve
alterações na estrutura cerebral

Acúmulo de ferro não-heme na migrânea



Acúmulo de ferro relaciona-se com a duração da doença
R2' aumentada = homeostase do Fe prejudicada pelo dano neuronal associado a frequência de crises

CA, cerebral aqueduct; CHD, chronic daily headache, EM, episodic migraine; PAG, periaqueductal gray, RN, red nucleus, SN, substantia nigra.

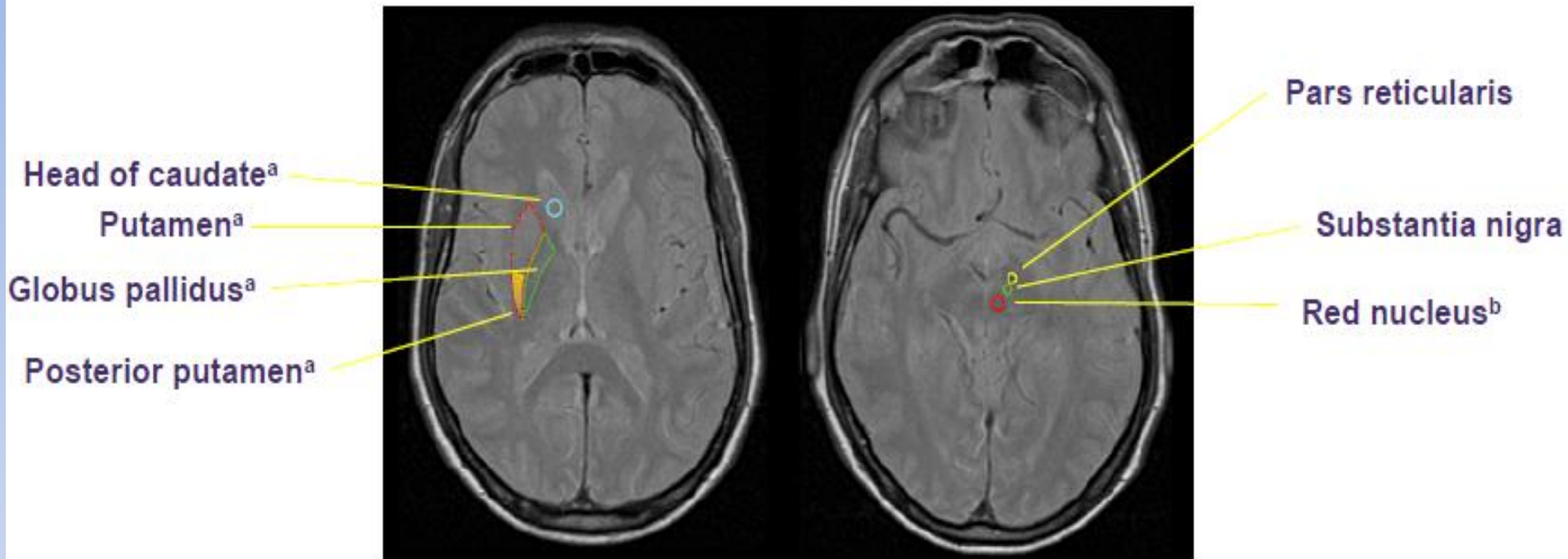
Welch KMA e col. Headache 2001;41(7):629-637.

Fisiopatologia da progressão migranosa

Lesões no PAG

- Alterações, observadas no PAG ao longo do tempo—
Área nodal da poderosa rede neuronal de controle descendente da dor—depósito de ferro não-heme
 - Secundário a danos celulares por radicais livres durante as crises de migrânea ao longo de anos
- O grau de alterações estruturais do PAG dependem da duração da cefaleia e não da idade do paciente
 - **Crises repetidas de migrânea → danos repetidos → diminuição do limiar para novas crises de migrânea**

Depósito de Ferro no cérebro de migranosos



Sinal T2 diminuído (consistente com aumento de ferro) em pacientes <50 anos com >23 anos de evolução migranosa

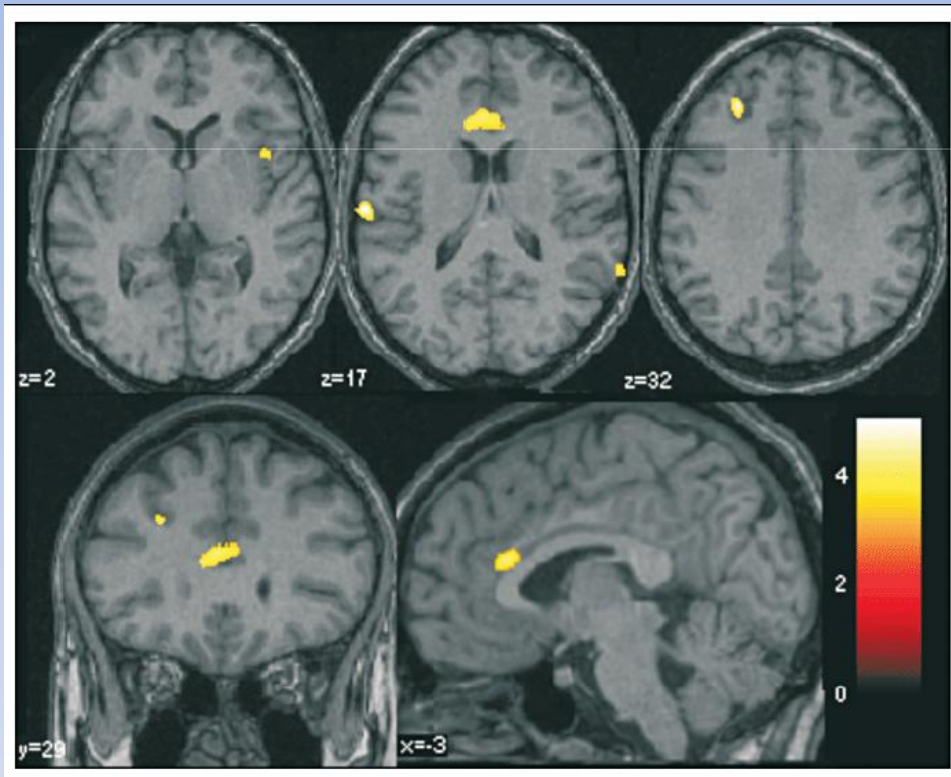
Acumulação anormal de Fe na rede neuronal antinociceptiva de migranosos = papel na cronificação ou resposta fisiológica a ativação repetida dos núcleos envolvidos no processamento central de dor

a Estatisticamente significativo

b Altamente significativo

Kruit MC e col., Cephalalgia 2009;29(3):351-359

Diminuição significativa na substância cinzenta de áreas diferentes e envolvidas no processamento de dor. Correlação com frequência de crises



Migranosos Crônicos □

Cingulato anterior D e E

□ Giro pré-central esquerdo

□ Operculum parietal esquerdo

□ Amígdala esquerda

□ Giro frontal esquerdo médio e inferior

□ Giro temporal superior direito

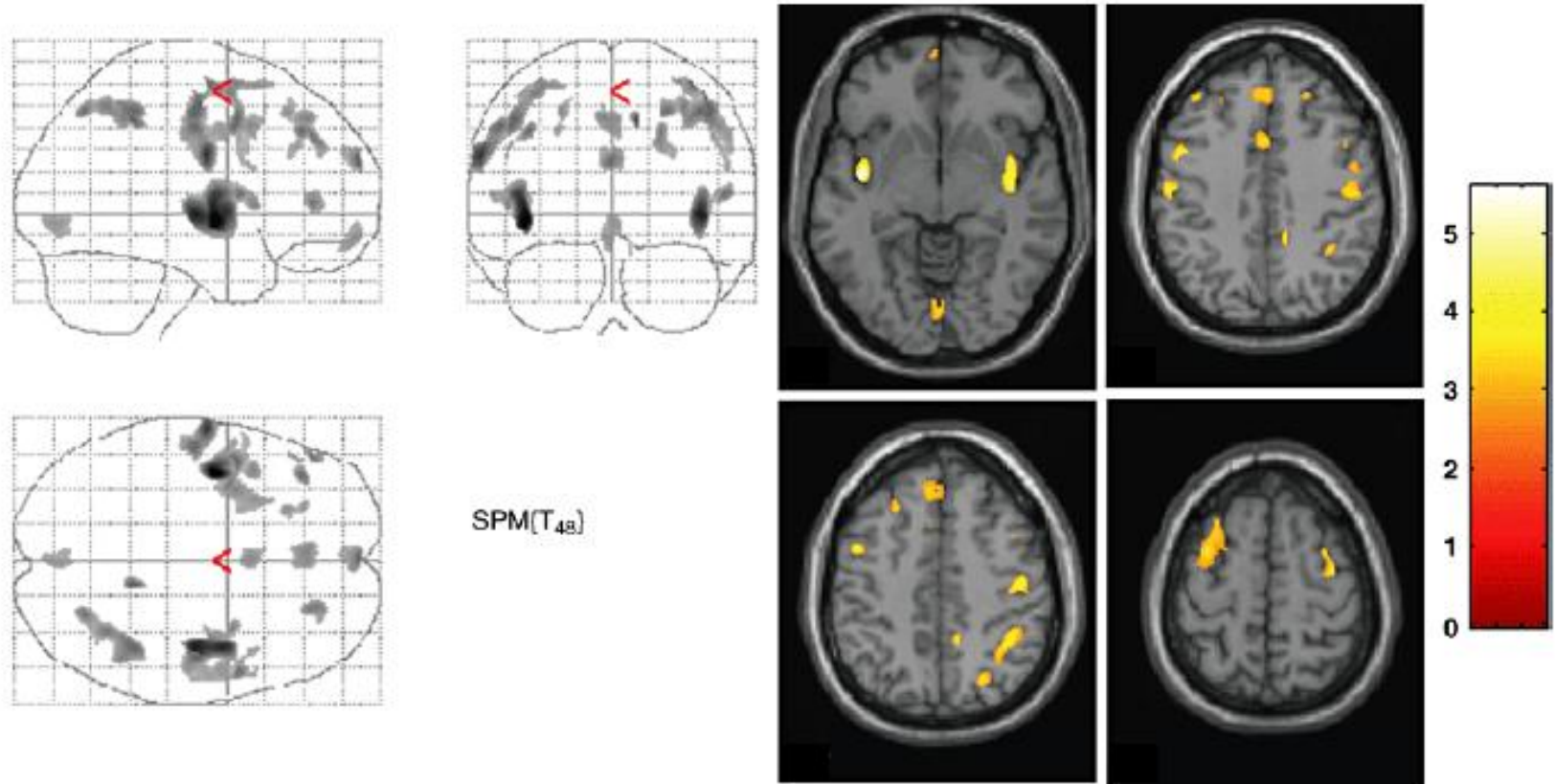
□ Ínsula esquerda e direita

□ Giro temporal transversal direito

27 migranosos destros X 27 controles
MRI + voxel-based morfometria

Migrânea Crônica

Reduções focais no volume cortical em pacientes com migrânea

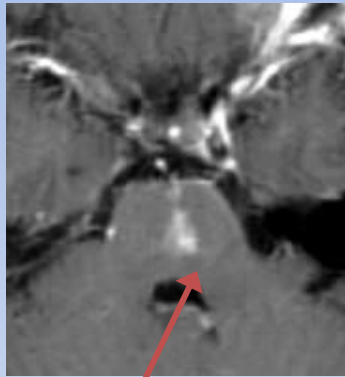


Reduções de volume significativas na substância cinzenta de áreas corticais na ínsula bilateral, motor/pre-motor, prefrontal, cíngulo e parietal posterior direita.

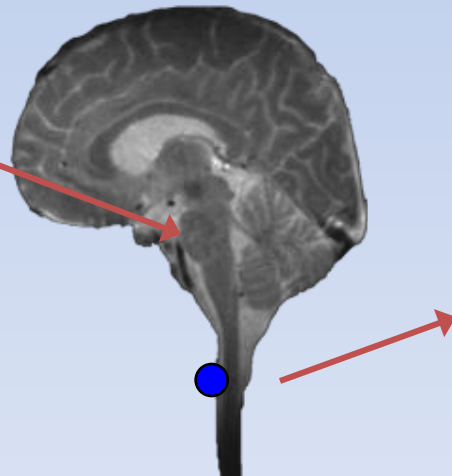
SPM, statistical parametric mapping.

Kim JH e col. *Cephalalgia* 2008;28(6):598-604. Valfrè W et al. *Headache*. 2008;48(1):109-117.

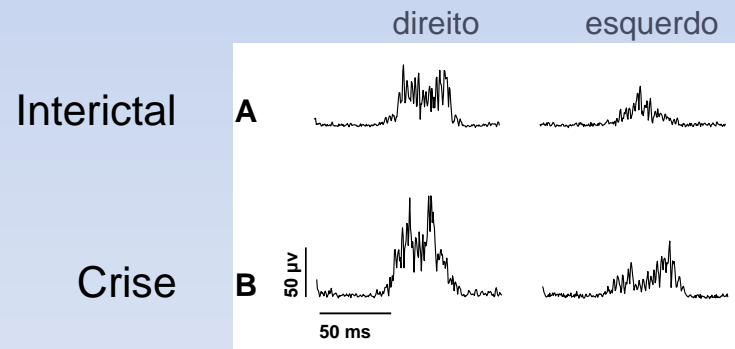
Há evidência clínica de alterações persistentes na modulação sensorial descendente



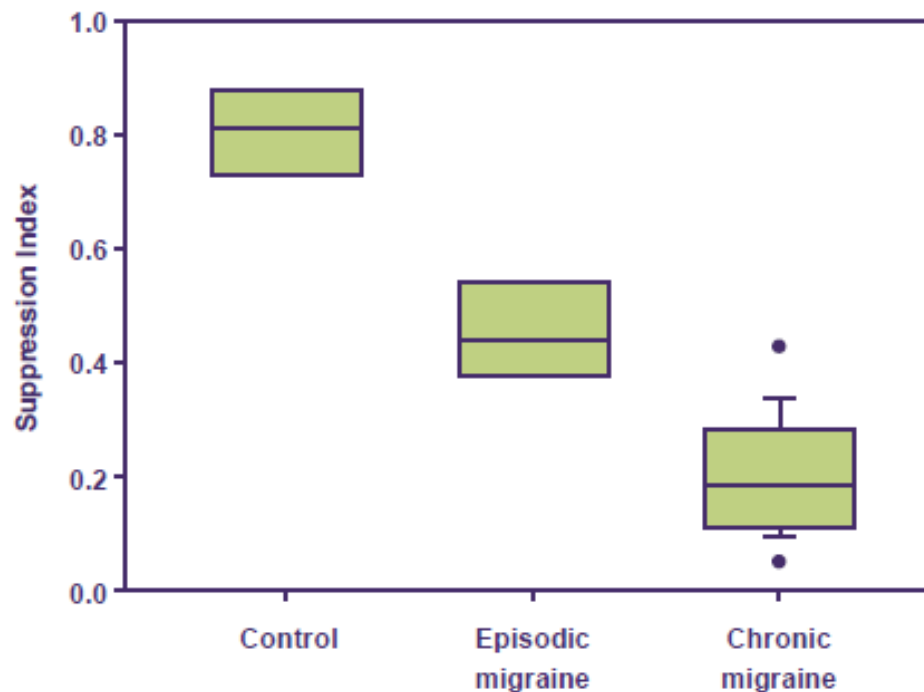
Núcleo da Rafe



blink reflex nociceptivo trigeminal durante crise unilateral direita



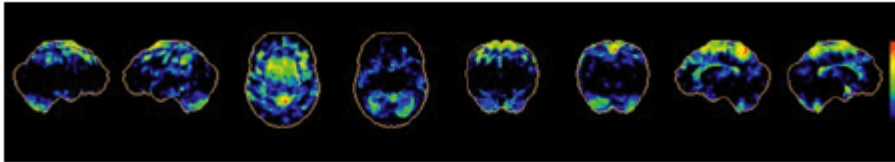
Excitabilidade cortical aumentada na migrânea crônica



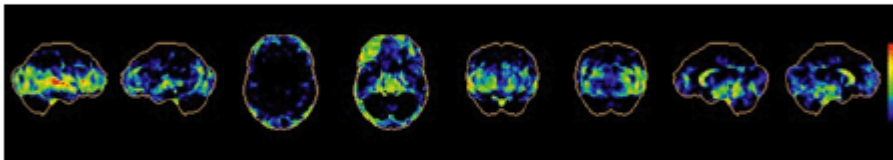
Mean of maximum correct–minimum correct/maximum correct

Supressão magnética da acuidade visual é reduzida em pacientes com migrânea crônica

Alterações no metabolismo cerebral na migração crônica

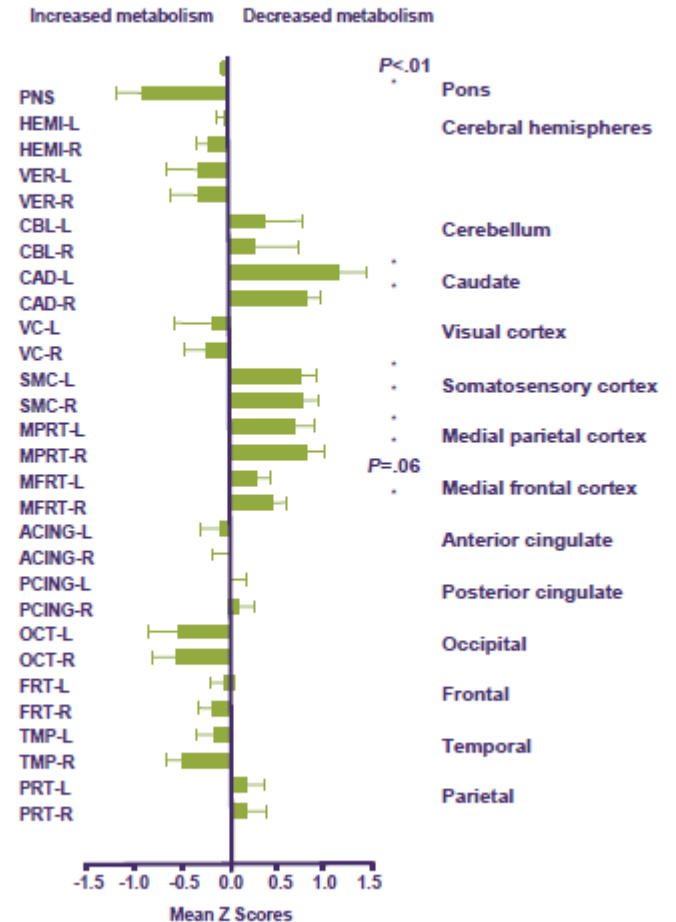


Metabolismo diminuído

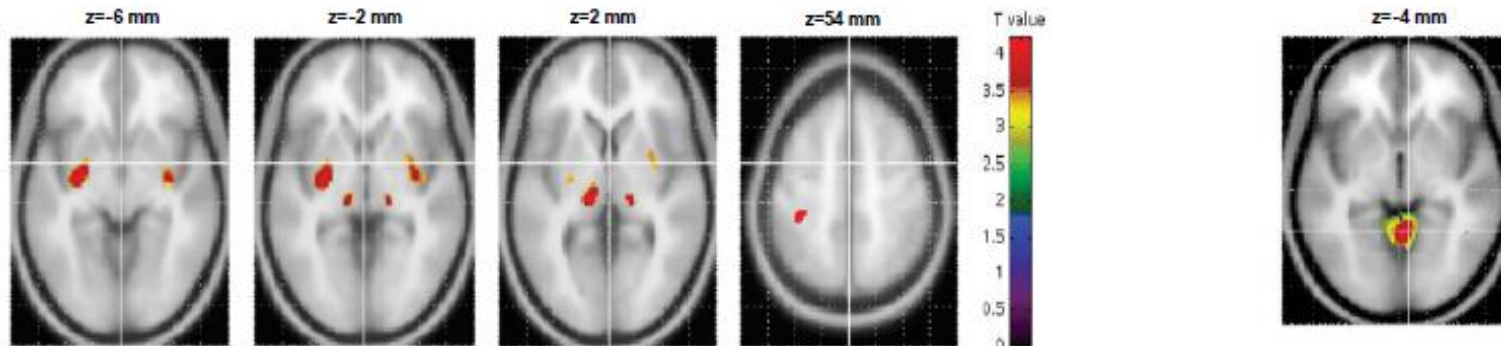


Metabolismo aumentado

Regional cerebral metabolism compared to global cerebral metabolism

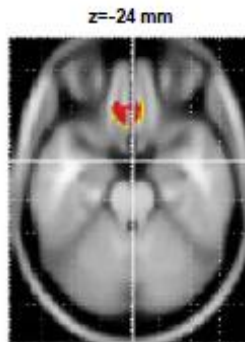


Cefaleia por uso excessivo de medicação é associada com alterações no metabolismo de estruturas de modulação dolorosa



Hipermetabolismo reversível na ínsula, tálamo, giro cíngulo anterior e lobo parietal

Hipermetabolismo reversível no cerebelo



Hipometabolismo mantido no córtex orbitofrontal

Migrânea Crônica

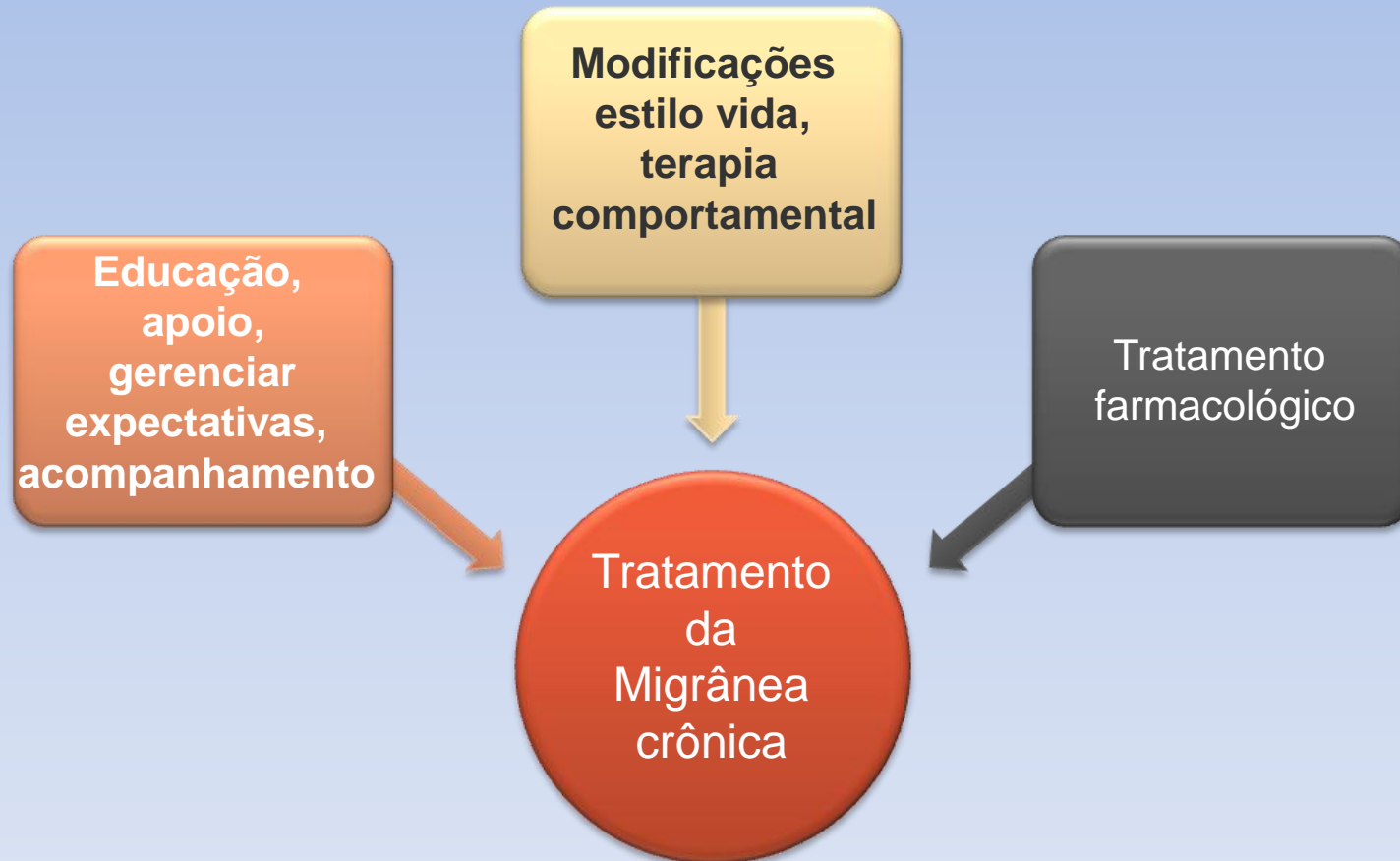
- Clinicamente conhecida há pelo menos 30 anos
- Fisiopatologia mais entendida apenas nos últimos 10 anos
- Evidência atual aponta para mudanças estruturais, funcionais e farmacológicas no cérebro dos migranosos crônicos
- Mudanças estruturais, sobretudo mudanças na estrutura do PAG, depósito anormal de ferro em áreas e núcleos e o desenvolvimento de lesões subcorticais na substância branca e no cerebelo (*infarct-like lesions*)
- Mudanças funcionais, sobretudo alterações focais no metabolismo cerebral, hiperexcitabilidade cortical e sensibilização central
- Mudanças farmacológicas em níveis e taxas de aminoácidos excitatórios (glutamato) em áreas do cérebro (giro cíngulo anterior e ínsula) e respostas paradoxais aos opióides.

Mathew NT e col. Headache 1987;27:102-106; Kim JH e col. Cephalalgia 2008;28:598-604; Welch M. Headache 2001;41:629-637; Kruit M e col. Cephalalgia 2008;29:351-359. Mathew NT. 2011;51;S2:84-92. Diener HC, Holle D, Dodick D. Curr Pain Headache Rep 2011;15:64-69. Bigal ME, Lipton RB. Neurology 2008;71:1821-1828. Bigal ME, Lipton RB. Curr Pain Headache Rep 2009;13:301-307. Dodick D, Silberstein SD. Headache 2006;46(Suppl 4):S182-91.

Tratamento da migrânea crônica

Migrânea Crônica:

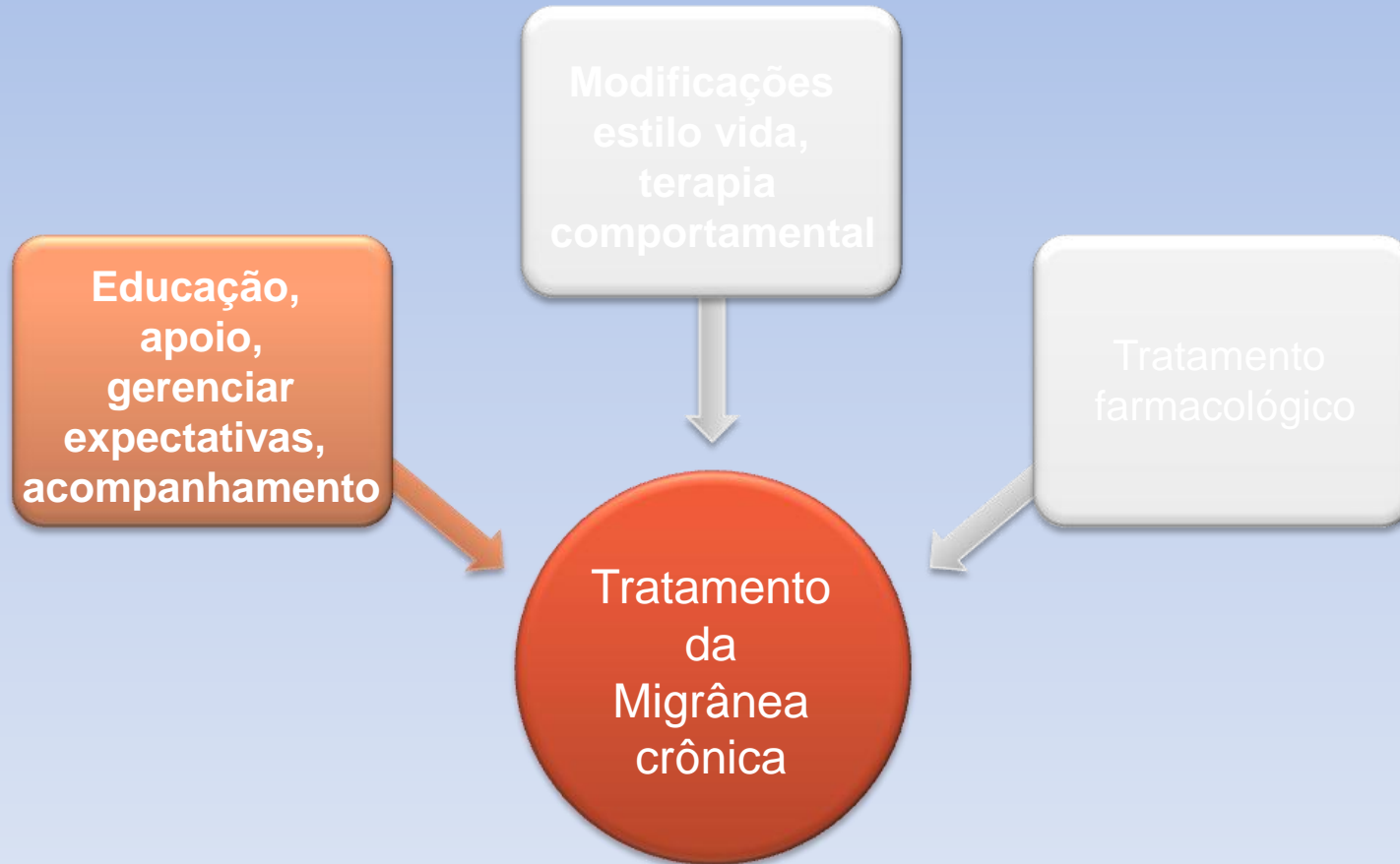
Abordagem multifatorial no tratamento



Opções de tratamento para migrânea crônica



Migrânea Crônica: Abordagem multifatorial no tratamento

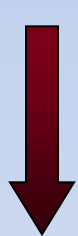


Abordagem compreensiva e pontos importantes discutidos com paciente

- Diagnóstico correto (só 20% recebem o diagnóstico)
- Doença neurobiológica com influência genética (não causada por sinusite, disfunção de ATM, problemas gástricos, etc)
- Identificar e minimizar “*triggers*” (fatores agravantes) e abordar condições comorbidas
- Destacar aspectos do estilo de vida (sono, exercícios, cafeína)
- Estabelecer plano de tratamento
 - Discutir benefícios de tratamentos não medicamentosos
 - Iniciar tratamento preventivo farmacológico
 - Estabelecer limites claros no uso de tratamento agudo
 - Identificar necessidade de desintoxicação e necessidades especiais do paciente
- Discutir e acompanhar nível da incapacidade provocada pela cefaléia

Estabelecer objetivos realísticos

- Os maiores objetivos do tratamento da MC são:
 - Diminuir a incapacidade funcional
 - Melhorar a qualidade de vida (HRQoL)
- Pode ser conseguido reduzindo-se o impacto da cefaléia



Dias com cefaléia

Duração da cefaléia

Intensidade da cefaléia

- Benefícios ocorrem com o tempo

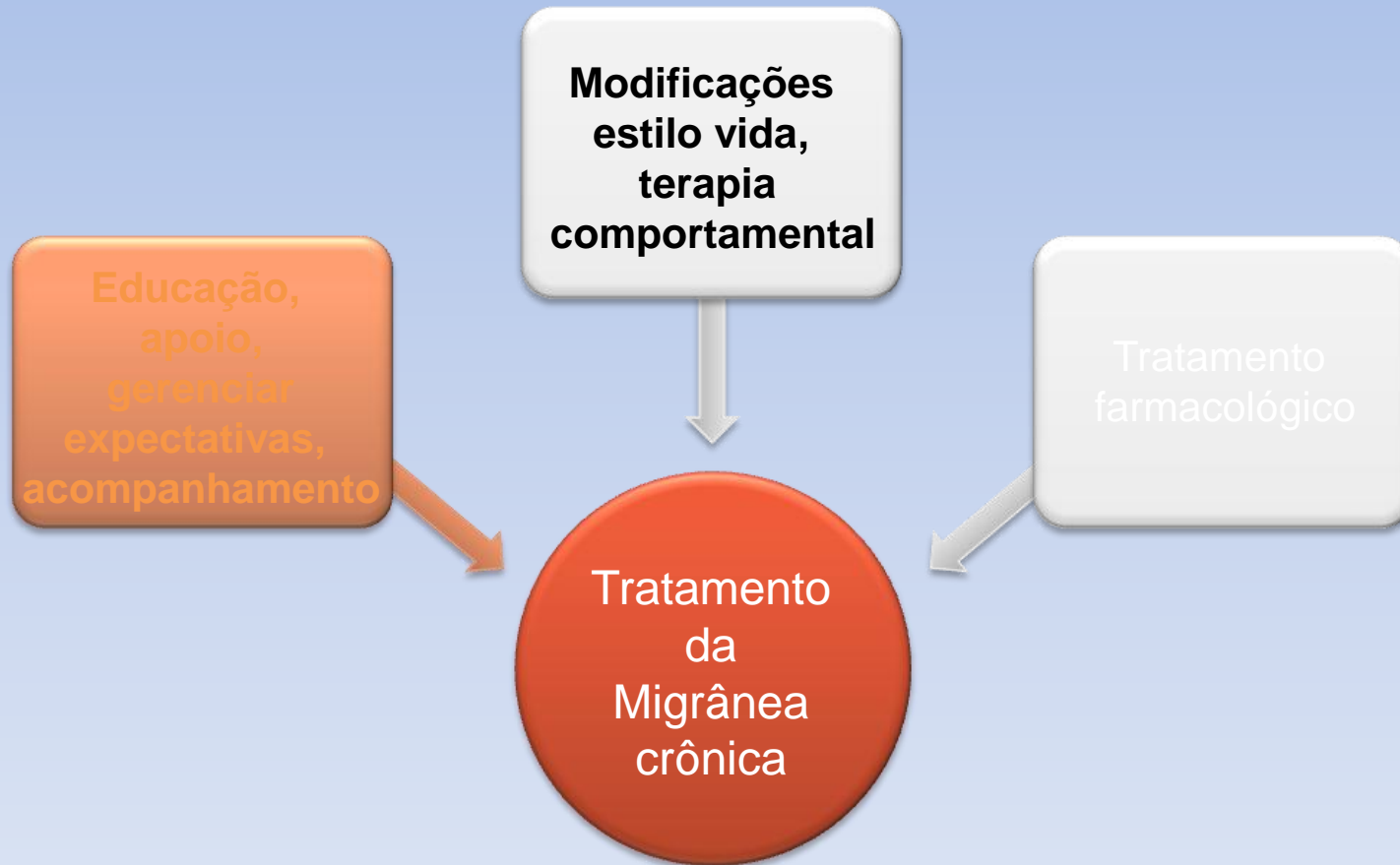
Dodick DW, Silberstein SD. *Pract Neurol*. 2007;7:383-93.

Silberstein SD, *et al*. *Clin Ther*. 2006;28:1002-11.

Zeeberg P, *et al*. *Neurology*. 2006;66:1894-98.

Diener HC, Holle D, Dodick D. *Curr Pain Headache Rep* 2011;15:64-69.

Migrânea Crônica: Abordagem multifatorial no tratamento



Modificações no estilo de vida– Melhora da auto-eficiência

- Discutir higiene do sono-
 - Evitar dormir muito pouco, “sonecas” diurnas
 - Evitar dormir excessivamente pela manhã
- Explicar como se evitar fadiga excessiva dividindo melhor atividades durante o dia/semana
- Minimizar e gerenciar estresse
- Encorajar exercícios regulares, vida sexual ativa e alimentação em horários regulares

Opções de tratamentos comportamentais para migrânea

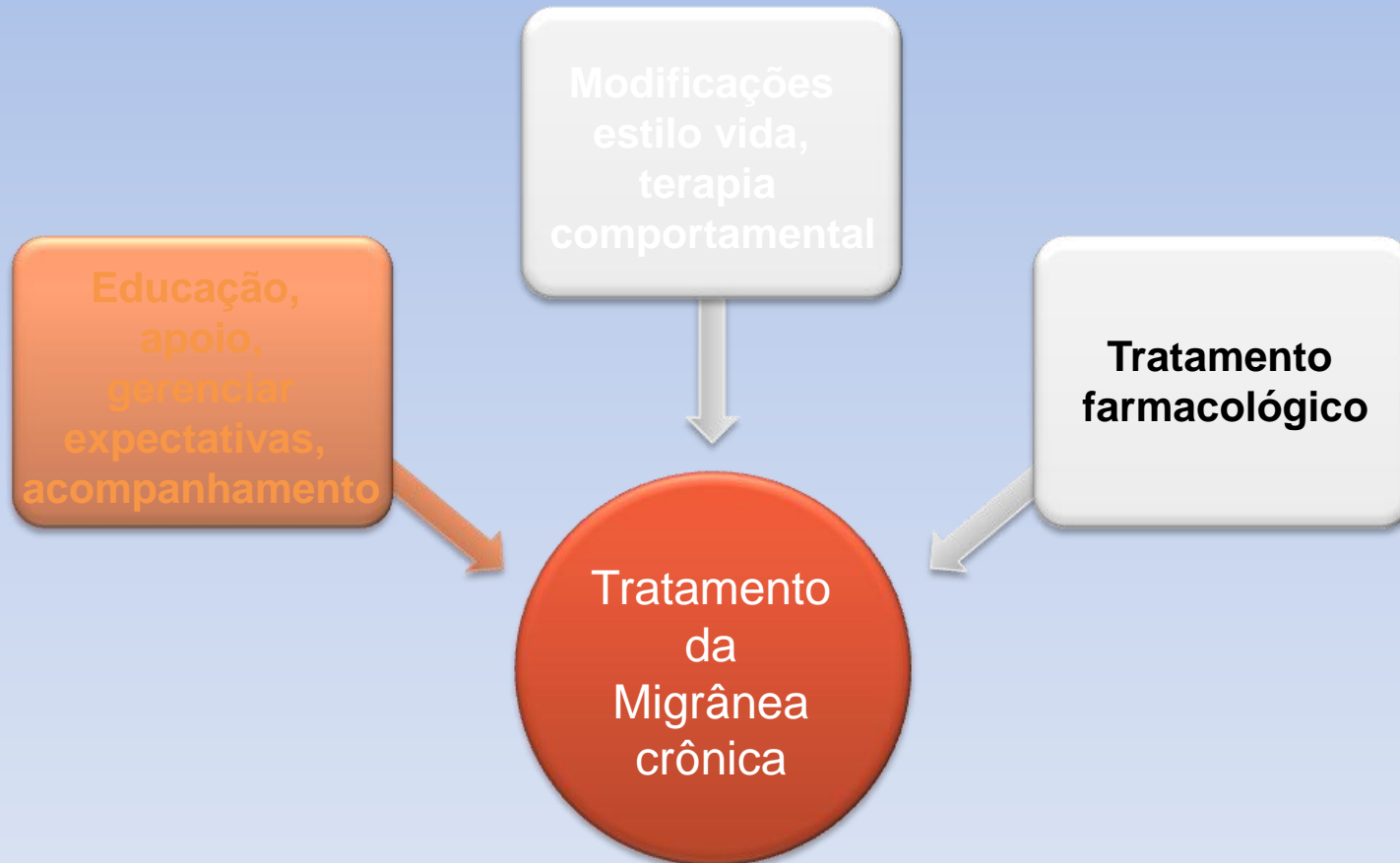
- Na abordagem da migrânea episódica e crônica:
 - Treino de relaxamento, biofeedback ou ambos
 - **Terapia cognitivo comportamental**
- Benefícios do tratamento comportamental incluem:
 - Redução na intensidade da cefaleia e da incapacidade funcional a ela relacionada
 - Redução na dependência ao uso de drogas
 - HRQoL melhorada
 - Sensação aumentada de controle sobre a doença

Lipchik GL, Nash GM. Curr Pain Headache Rep. 2002;6:473-79.

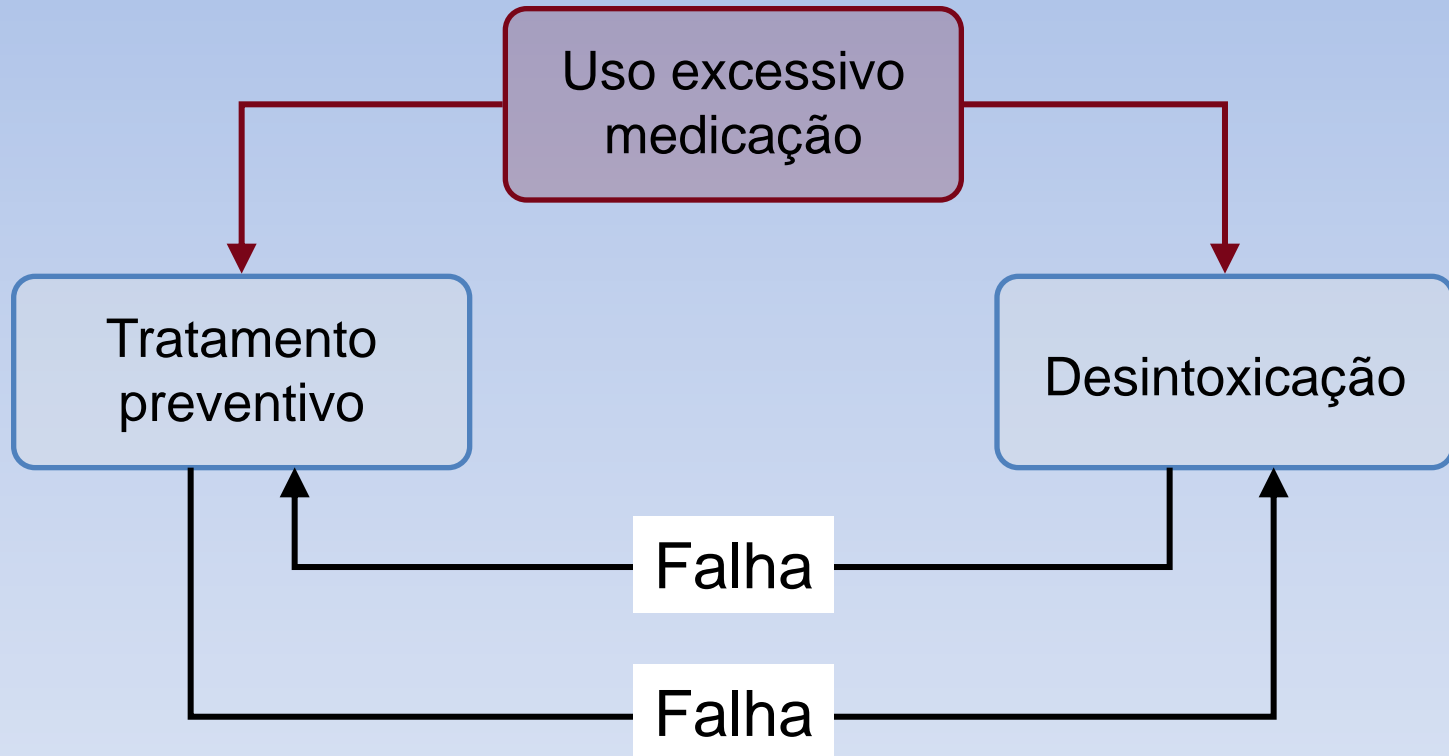
Silberstein SD. Neurology. 2000;55:754-62.

Steiner TJ, *et al.* J Headache Pain. 2007;8(suppl 1):S3-47.

Migrânea Crônica: Abordagem multifatorial no tratamento



Tratamento da cefaleia por uso excessivo de medicação



Bigal RB, Lipton RB. Neurology. 2008;71;1821-8.

Krymchantowski AV, Moreira PF. Cephalalgia. 2003;23(10):982-93.

Diener HC, Limmroth V. Lancet Neurol. 2004;3:475-83.

Hagen K *et al.* Cephalalgia. 2009;29:221-32.

Tratamento da cefaleia por uso excessivo de medicação

Desintoxicação não é necessária para a melhora

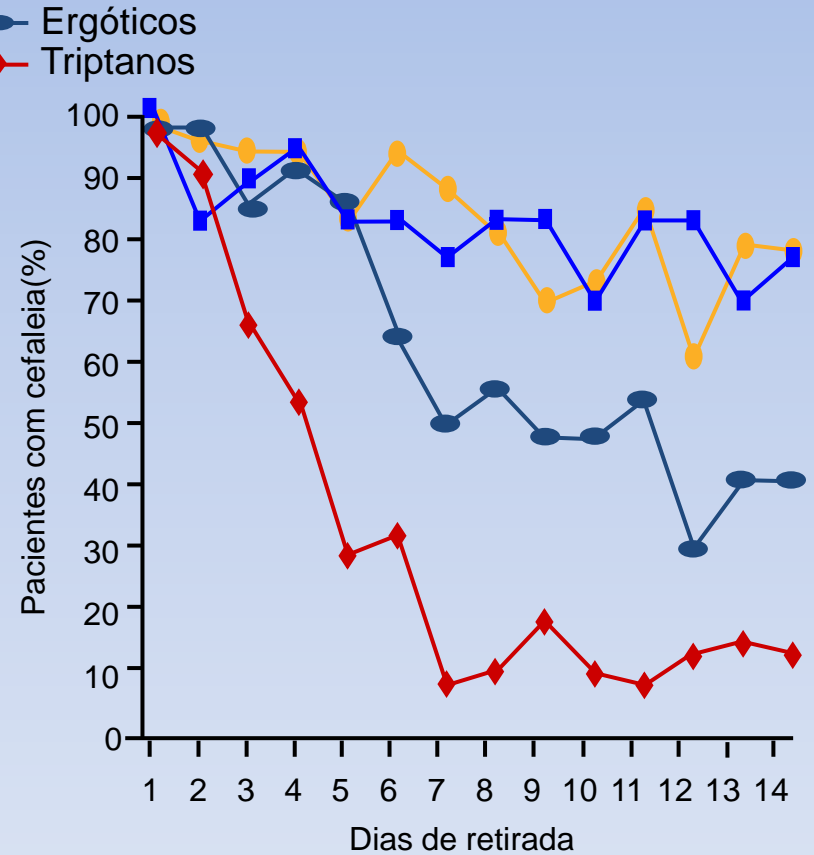
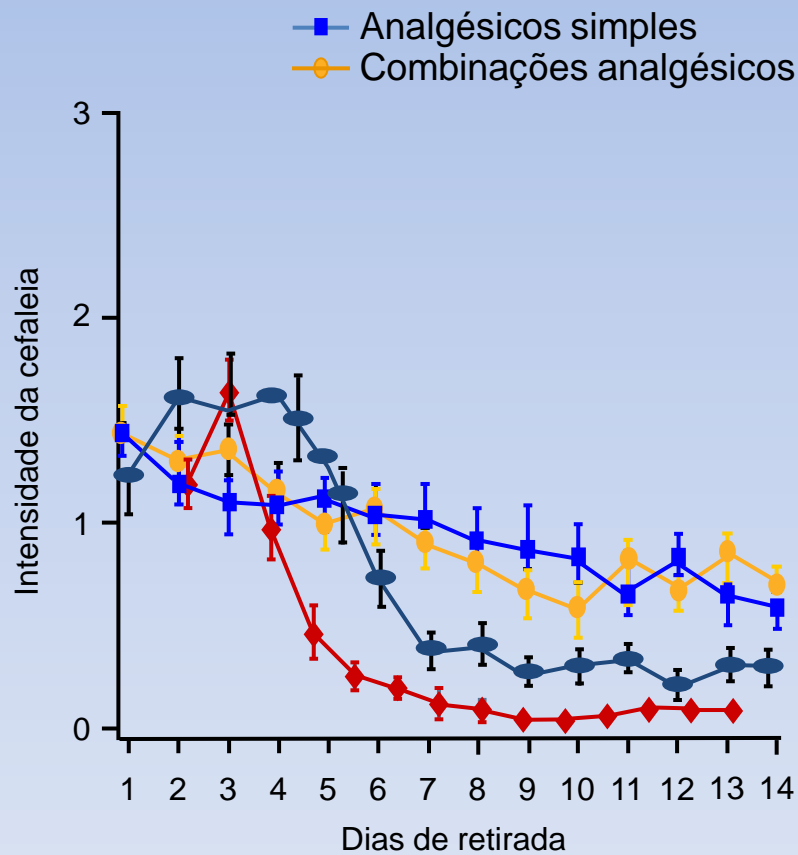
1. Pacientes devem ser aconselhados sobre as consequências do uso excessivo e diminuí-lo ou pará-lo
2. Aos pacientes deve ser oferecido tratamento não farmacológico e prevenção farmacológica como por exemplo com Topiramato e/ou Toxina botulínica
3. Ainda há pouca evidência sobre a eficácia de fármacos como tricíclicos ou divalproato ou gabapentina
4. Aos demais pacientes deve-se prescrever esquema rígido de desintoxicação, terapia comportamental e exercícios.
Só após iniciar tratamento preventivo

Tratamento da cefaleia por uso excessivo de medicação (CEM)

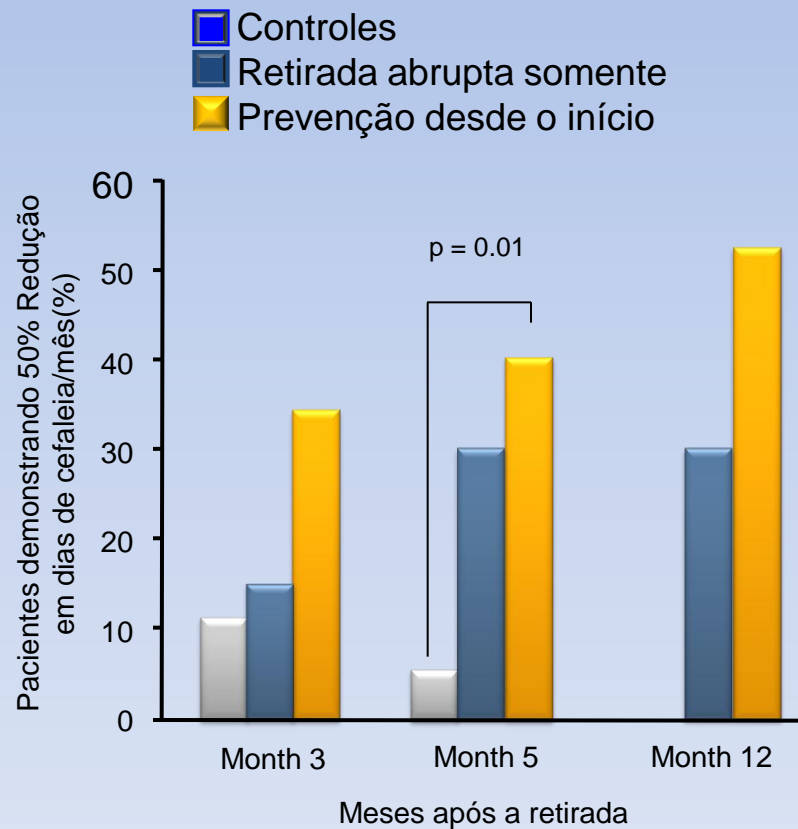
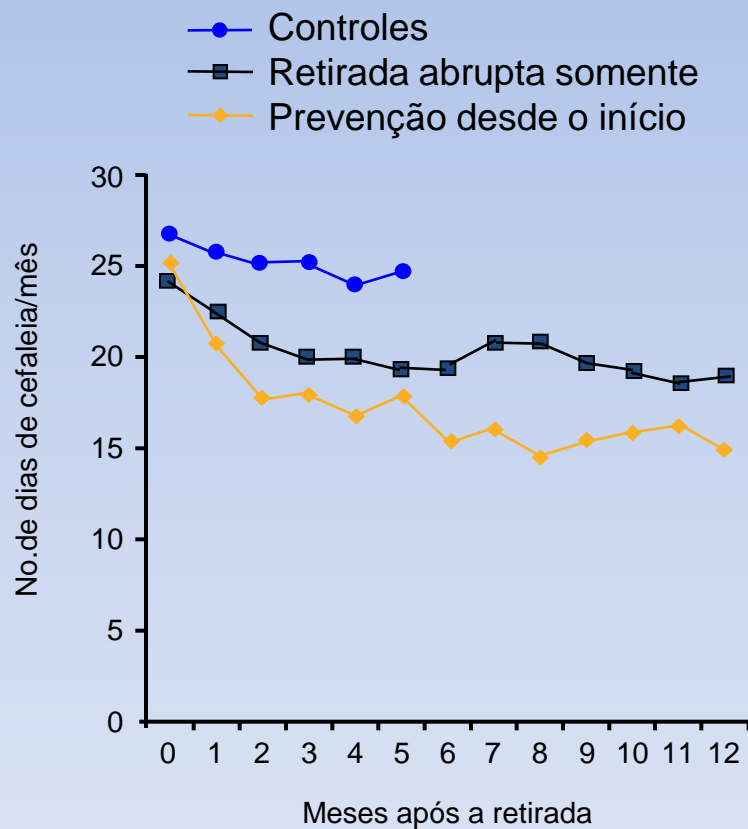
1. O diagnóstico de cefaleia por uso excessivo de medicação será feito sem necessitar da melhora após a retirada dos medicamentos (MS), MAS IRÁ ENCORAJAR MÉDICOS A FAZER A “COISA CERTA” QUE É SUSPENDER A MEDICAÇÃO USADA EM EXCESSO
2. Mais ainda: nem todos os que param de usar MS melhoram. Alguns podem tornar-se refratários ao tratamento e com evolução crônica permanente
3. Entretanto, os que param o uso excessivo podem tornar-se responsivos a prevenção
4. O diagnóstico de CEM nesses pacientes pode engorajar médicos globalmente a tomar o passo mais importante no tratamento, que é desintoxicar os pacientes como primeira etapa do tratamento

Headache Classification Committee: Olesen J, Bousser MG, Diener HC, et al. New Appendix Criteria open for a broader concept of chronic migraine. *Cephalalgia* 2006;26:742-746. Tepper S, Tepper D. Medication Overuse Headache in Refractory Migraine and Its Treatment. In: Schulman E, Levin M, Lake III A, Loder E. *Refractory Migraine*. Oxford:Oxford University Press. 2010:136-159 (138).

Decréscimo na cefaleia seguindo a suspensão do uso excessivo de sintomáticos



Evolução a longo-prazo com tratamento preventivo vs. retirada abrupta das medicações sintomáticas



Princípios gerais do tratamento preventivo nos pacientes com MC

Conceitos específicos na MC

- A minoria dos pacientes está em tratamento preventivo correto
- Combinar poucos fármacos de conhecimento profundo de quem prescreve (politerapia ou combinação racional de fármacos)
- Usar fundamentos da fisiopatologia. Vários sistemas neurotransmissoriais e mecanismos envolvidos

Dodick DW, Silberstein SD. *Pract Neurol*. 2007;7:383-93.

Katsarava Z, *et al*. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2009;9(2)115-9.

Krymchantowski AV. *Conduitas em Cefaleia*. 2008; 47-68.

Politerapia ou combinação racional de fármacos??

Atenolol 25mg

Amitriptilina 25mg

Flunarizina 5mg

Tizanidina 1,5mg

Riboflavina 20mg

Piridoxina 20mg

Magnésio 100mg

Tome 1 cápsula manipulada ao deitar

Politerapia ou combinação racional de fármacos??

Amato 100mg - 2 comp ao deitar

Stavigile -1 comp pela manhã

Amytril 50mg - 1 à noite

Lexapro 15mg - 1 no café

Abilif - 1 comp no jantar

Efexor 75mg - 1 no café

Atenol 50mg - 1 comp pela manhã

Naramig + Flanax - 1 comp de cada 2 x ao dia

Politerapia ou combinação racional de fármacos??

Atacand 8 mg - 1 comp duas vezes ao dia

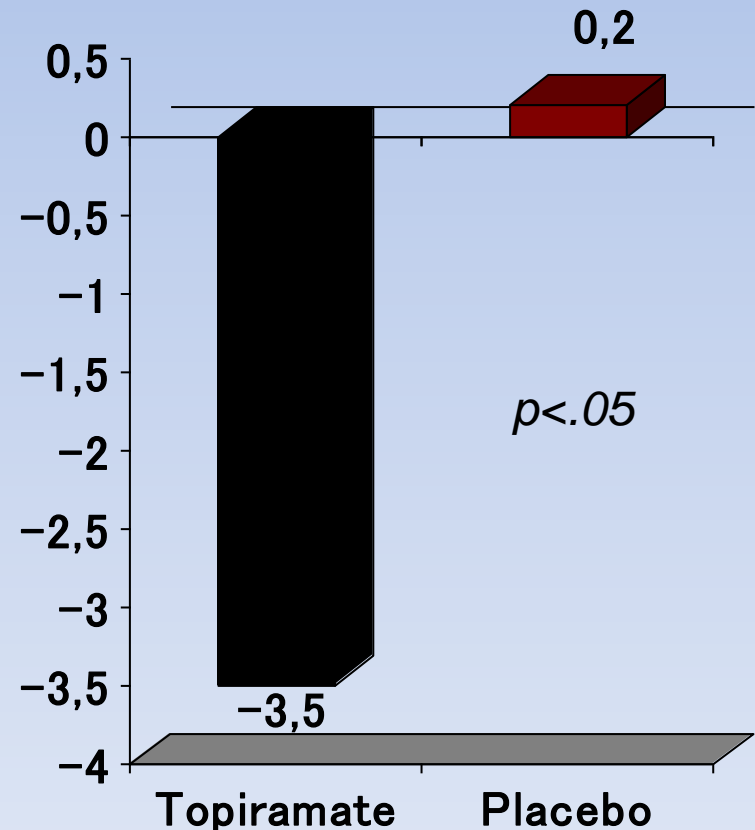
Cymbalta 60mg - 1 pela manhã

Naramig 1 comp SOS

Topiramato na MC

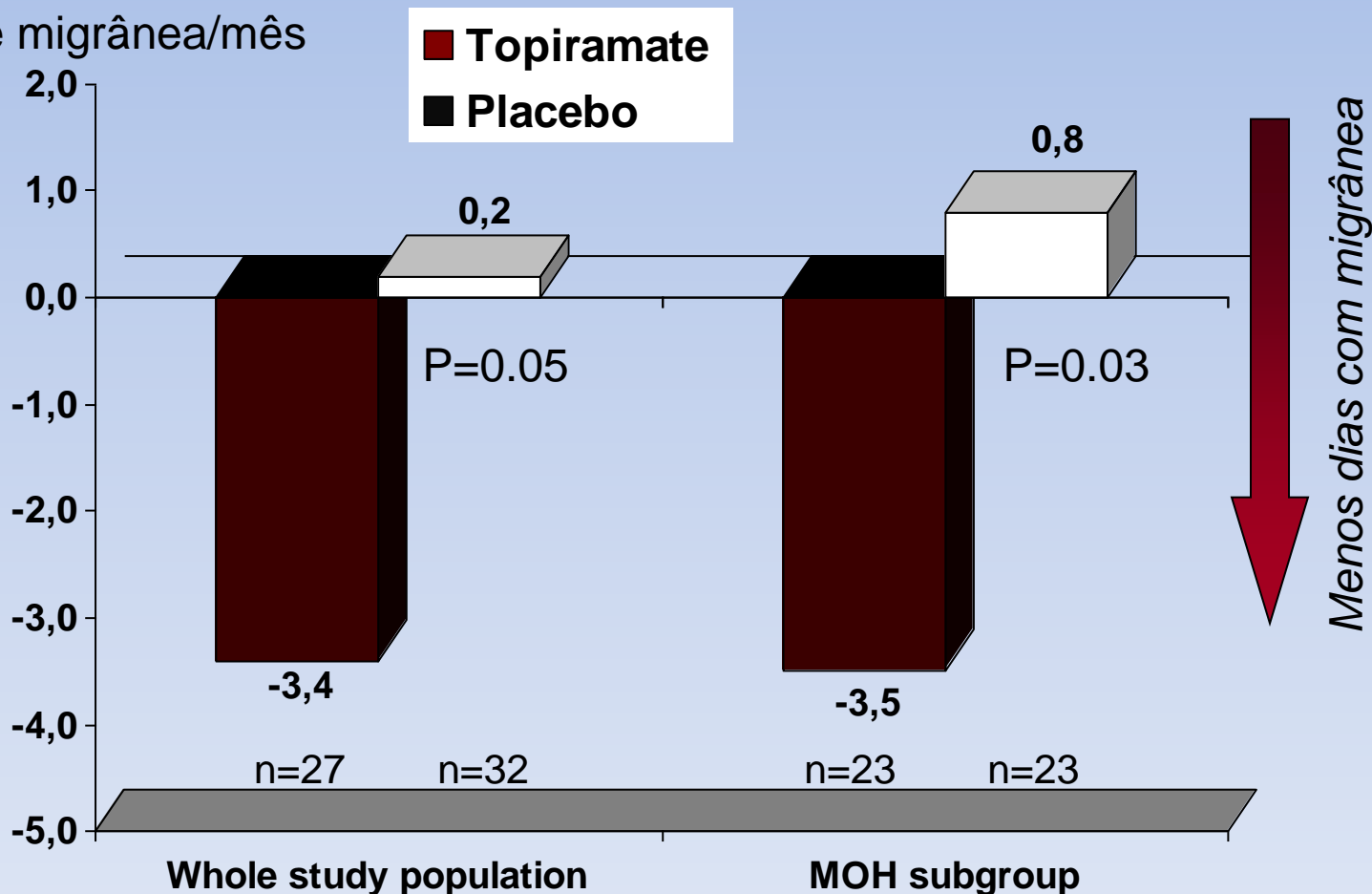
- Topiramato 100 mg/dia (50 to 200 mg/dia)
- 32 pacientes receberam topiramato e 27 placebo
- 78% preencheram critérios para CEM no *baseline*
- Topiramato reduziu significativamente o n° médio de dias de migrânea/mês em 3.5, comparado com placebo ($p < 0.05$)

Redução no n° médio de dias de migrânea/mês (semanas 12-16)



Eficácia do tratamento pode não depender do uso excessivo de medicação sintomática

Redução no nº médio de dias de migrânea/mês



Fundamentos para tratamento preventivo na MC

Fármacos	Fundamentos para uso na MC
Combinar Neuromoduladores	<p><u>Neuromodulador A</u></p> <p>Modulação de canais de Cálcio do tipo L (voltagem dependente)</p> <p>Diminuição da hiperexcitabilidade glutamatérgica com ação sobre receptores Kainato e AMPA</p> <p>Melhora da função GABAérgica através da ação sobre recep. GABA_A</p> <p><u>Neuromodulador B</u></p> <p>Modulação dos canais de Cálcio do tipo T</p> <p>Melhora da função GABAérgica através da diminuição da degradação do GABA em Succinato</p>

Peterlin BL, Calhoun AH, Siegel S, Mathew NT. Headache. 2008;48(6):805-19.

Krymchantowski AV. Conduas em Cefaleia. 2008:47-55.

BACKGROUND:

Neuromodulators such as topiramate (TPM) and divalproex sodium (DVS) are effective in the preventive treatment of migraine. Nonetheless, patients often discontinue their use due to side effects.

OBJECTIVES:

The study aims to determine whether the combination of lower doses of TPM and DVS may be useful for patients responsive to higher doses of the individual drugs but experiencing intolerable side effects.

METHODS:

Patients who experienced at least a 50% reduction in headache frequency after 6 weeks of treatment with either TPM 100 mg/day or DVS 750 mg/day, but suffered intolerable drug-related side effects. At that point, patients were switched to TPM (50 mg in the morning and 25 mg at night) plus DVS 500 mg/day (single dose) and reevaluated after 6 further weeks.

RESULTS:

38 patients (37 years), and 84% were female. Of the 38, 17 (77.3%) initially were using TPM only, and 10 (62.5%) initially were using DVS only. **After 6 weeks on combination therapy, 27 (62.9%) reported improved tolerability without any decrease in efficacy.** Five patients who initially were using TPM only and six using DVS only failed to return for follow-up or were noncompliant with treatment due to persistent or worsening side effects.

CONCLUSIONS:

This small, open-label study suggests that **the combination of TPM and DVS in doses lower than those typically used for migraine prophylaxis may be an effective option for patients who benefited from higher doses of these same medications used as monotherapy but were unable to tolerate such treatment due to side effects.**



Fundamentos para tratamento preventivo na MC

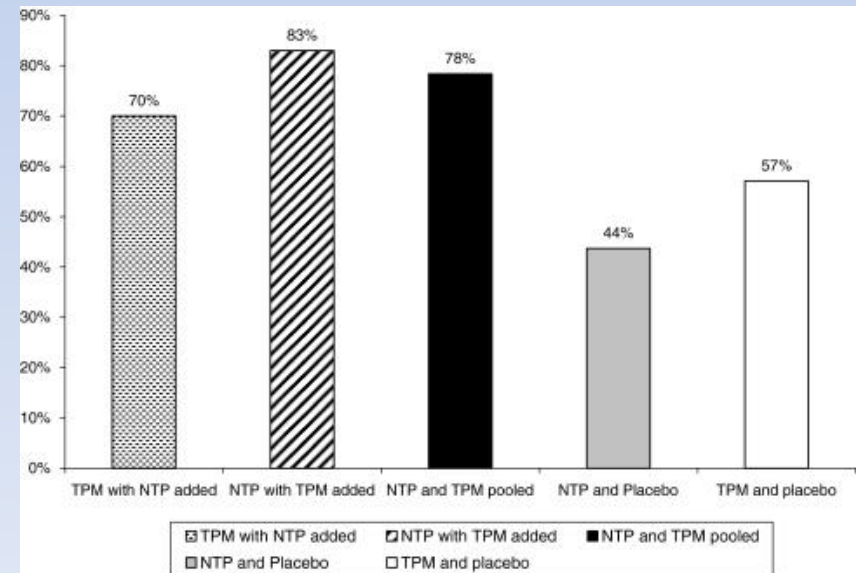
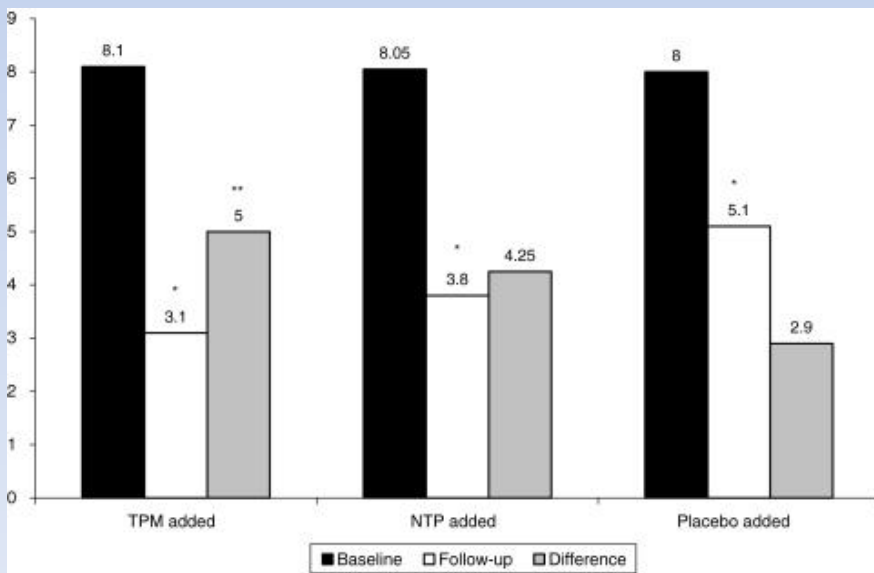
Fármacos	Fundamentos para uso na MC
Combinar drogas atuantes em receptores 5-HT₂, α-1 e α-2 com moduladores do sistema glutamatérgico (receptores Kainato/AMPA)	<u>Antidepressivo tricíclico A</u> Baixas doses - ação em vias centrais de dor através da inibição da recaptação noradrenérgica e serotoninérgica + down regulação de 5-HT ₂ e diminuição da sensibilização central <u>Neuromodulador A</u> Modulação de canais de Cálcio do tipo L (voltagem dependente) Diminuição da hiperexcitabilidade glutamatérgica com ação sobre receptores Kainato e AMPA Melhora da função GABAérgica através da ação sobre receptor GABA _A



Abstract

A sizeable proportion of migraineurs in need of preventive therapy do not significantly benefit from monotherapy. The objective of the study is to conduct a randomized controlled trial **testing whether combination therapy of topiramate and nortriptyline is useful in patients who had less than 50% decrease in headache frequency with the use of the single agents.**

Patients with episodic migraine were enrolled if they had less than 50% reduction in headache frequency after 8 weeks of using **topiramate (TPM) (100 mg/day) or nortriptyline (NTP) (30 mg/day)**. They were randomized (blinded fashion) to have placebo added to their regimen, or to receive the second medication (combination therapy). Primary endpoint was decrease in number of headache days at 6 weeks, relative to baseline, comparing both groups. Secondary endpoint was proportion of patients with at least 50% reduction in headache frequency at 6 weeks relative to baseline. A total of 38 patients were randomized to receive combination therapy, while 30 continued on monotherapy (with placebo) (six drop outs in the combination group and three for each single drug group). For the primary endpoint, mean and standard deviation (SD) of reduction in headache frequency were 4.6 (1.9) for those in polytherapy, relative to 3.5 (2.3) for those in monotherapy. Differences were significant ($p < 0.05$). Similarly, **78.3% of patients randomized to receive polytherapy had at least 50% headache reduction, as compared to 37% in monotherapy ($p < 0.04$).** We conclude that combination therapy (of TPM and NTP) is effective in patients with incomplete benefit using these agents in monotherapy



* $p < 0.001$ relative to baseline. ** $p < 0.05$ relative to placebo.

$P < 0.05$ for NTP and TPM pooled vs. NTP and placebo or TPM and placebo

Conclusões

Componentes importantes no tratamento da MC:

- Diagnóstico adequado
- Educação do paciente
- Tratamentos não farmacológicos, incluindo gerenciamento dos gatilhos, modificação do estilo de vida e terapia comportamental
- Abordagem do uso excessivo de medicação sintomática
- Uso CORRETO do tratamento preventivo e das crises
- Uso do diário da cefaleia e de formas de avaliar o impacto na qualidade de vida

Apesar de todos os esforços...



Muito obrigado!



Helicópteros da Polícia Militar (PMERJ) em ação na favela da Rocinha ontem (13NOV2011), dando apoio às tropas em terra. Na foto 02 modelos Eurocopter AS 350B2 Esquilo. O que está mergulhando é o Fênix 02 (PP-EMA) com os pilotos CAP PM Gonçalves e CAP PM Abouch, e dando cobertura, ao fundo, o Fênix 01 (PP-EPN).