

DEFEITOS DE SEPTO ATRIAL COMO FATOR DE RISCO PARA MIGRÂNEA

Um estudo de caso controle

Elza Magalhães^{1,2}, Jorge Torreão³, Jesângeli Dias^{1,2},
Eduardo Cardoso¹, Ailton Melo¹

RESUMO - Para determinar a magnitude da associação entre defeitos de septo atrial (DSA) e migrânea avaliamos 101 indivíduos submetidos ao ecocardiograma transeofágico (ETE). Eles foram questionados sobre a presença de cefaléia. Migrânea foi diagnosticada segundo os critérios da Sociedade Internacional para Estudo das Cefaléias segunda edição. Pareamos 1:1 em portadores de DSA (casos) e indivíduos com septo atrial normal (controles). Calculamos frequência de migrânea e de aura e a ocorrência de mais de três crises no último mês. Analisamos as diferenças pelo teste do qui-quadrado. Pareamos 34 casos e controles. Média etária 38,7(±11,2) e 38,9(±11,17) sendo 82,4% mulheres. Migrânea ocorreu em 79,4% dos casos e 55,9% dos controles (or= 4,3 ic 95% = 1,048 - 8,89) (p= 0,038). Aura ocorreu em 65,1%(casos) e 40%(controles). Em 76,7% casos e 60% dos controles ocorreram mais de três crises no último mês. DSA se constituiu fator de risco para migrânea com aura na amostra estudada. DSA parece aumentar a frequência de crises de migrânea.

PALAVRAS-CHAVE: defeitos de septo atrial, fator de risco, migrânea com aura.

Atrial septal defects as a risk factor for migraine: a case-control study

ABSTRACT - To determine the magnitude of the association between atrial septal defect (ASD) and migraine. We evaluated 101 subjects submitted to transeophageal echocardiography (TEE). They have been asked about headache. Migraine diagnosis was established according the criteria of the International Headache Society (IHS). The subjects were match in cases (ASD carrier) and controls (without ASD). We analyzed the occurrence of migraine, of aura and the frequency of crises in the last month by chi-square test. We matched 34 cases and controls: 82.4% female, the mean age, in years was 38.7(±11.24) and 38.9 (±11.17)). Migraine occurred in 79.4% of the cases and in 55.9% of the controls (OR= 4.3) CI = 95% (1.04 - 8.8), (p= 0.038). Aura occurred in 65.1 % (cases) and 40% (controls). It was observed more than three migraine crises in the last month in 76.7% of the cases and 60 % of the controls (OR= 1.56 (p= 0.2) (95% CI, 0.6 to 7.6). ASD is a risk factor to migraine with aura in the sample studied. ASD apparently increase the frequency of migraine crises.

KEY WORDS: atrial septal defect, risk factor, migraine with aura.

Migrânea parece ser uma doença geneticamente adquirida e suas manifestações sofrem influências de vários fatores externos, como ingestão de certos alimentos ou álcool, privação de sono, jejum prolongado, dentre outros. Vários autores têm demonstrado a associação entre defeitos de septo atrial (DSA) e migrânea. Muitos deles apontam os DSA, em particular o forame oval patente (FOP), como mais um dos fatores desencadeantes de crises de migrânea^{1,2}. FOP e comunicação inter atrial (CIA) são defeitos de septo atrial frequentes na

população adulta, chegando a uma ocorrência de 15 a 27%^{3,4}. A aura da migrânea é definida como um conjunto de sintomas neurológicos focais que se manifestam de forma gradual em 5 a 20 minutos e duram menos de 60 minutos. Acontece, imediatamente antes, ou no início da fase álgica e pode prolongar por alguns minutos ou por toda essa fase. Apesar dos avanços em epidemiologia, classificação e tratamento da migrânea, perguntas elementares em relação ao mecanismo fisiopatológico da aura ainda permanecem⁵. A maneira pela

¹Divisão de Neurologia e Epidemiologia da Universidade Federal da Bahia - Salvador - BA, Brasil; ²Hospital Português - Beneficência Portuguesa do Estado da Bahia, Salvador BA, Brasil; ³Santa Casa de Misericórdia da Bahia - Hospital Santa Isabel, Salvador BA, Brasil. Financiamento: bolsa CNPq, FAPESB

Received 21 Março 2005, recebido na forma final 14 Junho 2005. Aceito 9 Agosto 2005.

Dra. Elza Magalhães Silva - Rua Genésio Sales 89/301 - 40270130 Salvador BA - Brasil. E-mail: emsilva@superig.com.br

qual os transtornos que se deslocavam pelo campo visual durante a aura, propagavam-se pelo cortex occipital, durante a crise de migrânea, a uma velocidade de aproximadamente 3 mm/min já foi relatada em estudos neurofisiológicos⁶.

Outra contribuição clássica para o entendimento da aura foi descrita pelo fisiologista brasileiro Aristides Leão em 1945, quando estudava eletrofisiologia em córtex de coelhos. Ele observou uma diminuição da atividade elétrica cerebral quando experimentalmente induzido, que propagava pelo cortex em todas as direções a uma velocidade de $2,2 \pm 0,3$ mm/min⁷. A descrição de Aristides Leão foi denominada "depressão alastrante (DA) de Leão". Em 1981 Olesen descreveu que a diminuição do fluxo sanguíneo cerebral que ocorria durante a aura, iniciando se no polo occipital e avançando progressivamente para outras regiões, com velocidade de 2 a 3 mm/min persistia por 2 a 6 horas e invadia a fase álgica. Este fenômeno foi denominado de hipoperfusão alastrante (HA)⁸. Estudos utilizando tomografia por emissão de positron mostraram redução significativa do fluxo sanguíneo nas regiões occipitais mesmo após o início da dor em indivíduos com migrânea independente de estímulos visuais externos⁹. A DA nunca foi documentada no ser humano, in vivo, porém os achados descritos pelos estudos já mencionados, constituem evidências indiretas da sua participação na aura e em outras enfermidades neurológicas. Apesar de todas essas descrições, a fisiopatologia da aura da migrânea ainda não está totalmente elucidada. Um estudo de revisão com 431 artigos, sobre a depressão cortical feita em 2001, conclui que a teoria de Aristides Leão ainda é a que melhor explica as várias desordens neurológicas como a epilepsia e a migrânea e que subjacente a ela, existe um mecanismo neuro-vascular¹⁰. Alguns autores aventam a possibilidade de que os sintomas visuais, sensitivos ou motores que ocorrem durante a aura da migrânea, nos portadores de DSA se devem à microembolização, sendo portando conseqüências de isquemias transitórias e não devido ao fenômeno de depressão alastrante¹¹.

A fase álgica da migrânea geralmente tem início com dor contínua, passando a latejante, com o aumento progressivo da intensidade. A fisiopatologia da dor na migrânea está relacionada à inervação dos vasos das meninges pelas fibras não miélicas do nervo trigêmeo que formam o sistema trigêmeo-vascular (STV)¹². O STV tem papel fundamental no processo da inflamação neurogênica, que se inicia a partir do momento em que estímu-

los exógenos ativam as vias trigeminais e essas, por sua vez, estimulam os receptores do endotélio vascular das meninges, aumentando a sua permeabilidade e liberando neurotransmissores¹². Inicialmente são liberados substância P, neurocininas e o CGRP que têm papel fundamental na fase inicial das crises de migrânea¹². Durante a inflamação neurogênica, também ocorre degranulação de mastócitos, atração de polimorfonucleares e agregação plaquetária. A histamina que é liberada pelos mastócitos e a serotonina, pelas plaquetas, levam a maior vasodilatação e exudação de plasma nos tecidos. As evidências do envolvimento da serotonina na fisiopatologia da migrânea são reforçadas pelos efeitos de diferentes agentes farmacológicos sobre os receptores 5HT. A maior concentração de receptores específicos da serotonina (5HT1) que participam da inflamação neurogênica ocorre nas paredes vasculares (5HT1b) e nas terminações nervosas das meninges (5HT1d). Agonistas dos receptores 5HT1D bloqueiam a inflamação neurogênica e os agonistas dos 5HT1B promovem vasoconstrição¹².

Estudos recentes relacionando a presença de FOP com migrânea demonstram que substâncias vasoativas, como serotonina e óxido nítrico, vindas da circulação venosa chegam à circulação cerebral através do shunt cardíaco e contribuem para a maior ocorrência de migrânea nesses indivíduos^{13,14}. Os mesmos autores acreditam que, esse é um mecanismo de facilitação de crises em portadores de migrânea e não uma causa da doença. Outra possibilidade aventada é que, nos portadores de DSA, a agregação plaquetária, ocorrida durante o fenômeno de microembolização, leva à liberação de serotonina já na circulação arterial, e que ao atingir o a circulação cerebral, facilita crises de migrânea¹⁵. A associação entre migrânea e DSA ainda não está totalmente estabelecida. Apesar de vários estudos sobre o tema, poucos são aqueles que estudaram a magnitude dessa associação.

MÉTODO

População – Foram avaliados 101 indivíduos que procuraram um serviço de referência de ecocardiografia (Hospital da Santa Casa de Misericórdia - Bahia) para serem submetidos ao ecocardiograma transesofágico (ETE) durante o período de janeiro a dezembro de 2004.

Crítérios de inclusão e exclusão – Foram incluídos os indivíduos entre 18 e 55 anos que realizaram ETE e tiveram diagnóstico de CIA, FOP ou septo atrial normal. Indivíduos com comunicação interventricular, endocardite, outras doenças cardíacas, outras doenças neuro-

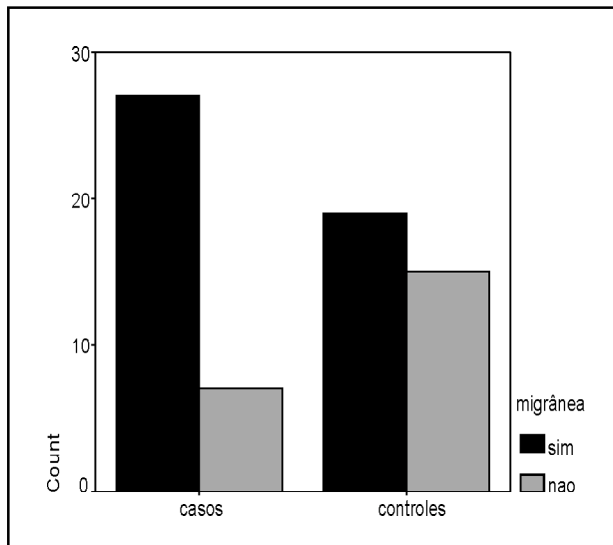


Gráfico 1. Resultados das frequências de migrânea encontradas entre casos (portadores de DSA) e controles (não portadores de DSA).

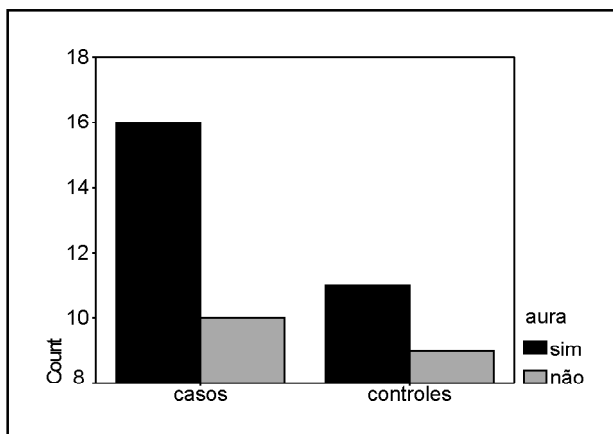


Gráfico 2. Resultados da ocorrência de aura entre os casos (portadores de DSA) e controles (sem DSA).

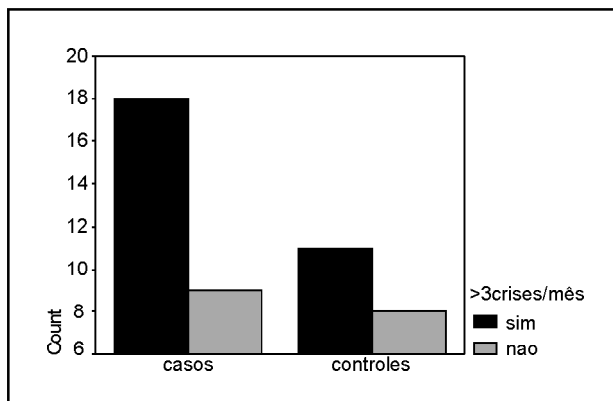


Gráfico 3. Proporção de migranosos dos casos e controles que apresentaram mais de três crises de migrânea no último mês.

lógicas ou psiquiátricas e outros tipos de cefaléias primárias que não migrânea foram excluídos.

Coleta de dados – Todos os indivíduos foram avaliados por um médico antes da realização do ecocardiograma. Um questionário construído utilizando os critérios da Sociedade Internacional de Cefaleia (SIC) segunda edição para diagnóstico de migrânea foi utilizado para entrevista. Todos os indivíduos ou responsáveis assinaram um termo de consentimento livre e esclarecido. Após a entrevista, os questionários foram analisados por um neurologista que definiu o diagnóstico de migrânea conforme os critérios da SIC sem o conhecimento prévio do resultado do ETE.

Os ecocardiogramas foram realizados pelo mesmo examinador, no mesmo aparelho. Foi feito o teste de microbolhas com solução salina por veia braquial para afastar ou confirmar a presença de shunt quando o mesmo não era visualizado na primeira fase do exame. Não foi mensurado o tamanho do shunt. O médico que realizou os ETE não sabia sobre o diagnóstico de migrânea. Após os resultados dos ecocardiogramas os indivíduos foram divididos em dois grupos: 1- Portadores de DSA (casos) e 2- Indivíduos com septo atrial normal (controles).

Análise estatística – Os dados coletados foram armazenados em um banco de dados construído utilizando o SPSS versão 9.0. Utilizamos a análise de frequência simples para descrever a ocorrência de migrânea em cada grupo separadamente. A análise das diferenças entre os grupos foi feita pelo teste do qui-quadrado com cálculo do odds ratio e intervalo de confiança de 95%. Foi considerado significativo um valor de $p < 0,05$.

RESULTADOS

A média etária dos 101 indivíduos foi 37,7($\pm 11,2$) sendo 83,2% mulheres. Tiveram diagnóstico de DSA 48,3%; 61,9% preencheram critérios diagnóstico para migrânea, sendo que 50% com aura. Pareamos 34 casos e controles sendo 82,4% do sexo feminino. A média de idade em anos dos casos foi 38,7 ($\pm 11,2$) e dos controles 38,9($\pm 11,17$). A frequência de migrânea encontrada nos casos foi 79,4% nos controles 55,9% (OR= 4,3 com IC 95% = 1,048 a 8,89) ($p = 0,038$) (Gráfico 1).

Quando avaliamos os 58 migranosos inseridos em cada grupo, encontramos média de idade de 34,6 anos ($\pm 10,5$) sendo 86,2% do sexo feminino. Desses, 67,2% eram portadores de DSA, com média de idade de 34 anos (± 11); 65,1% deles tinham aura e 76,7% apresentaram mais de 03 crises de migrânea no último mês. Os outros 19 migranosos que não tinham DSA tiveram média de idade de 35 anos ($\pm 9,6$); 40% tinham aura e 60% tiveram mais de três crises no último mês (Gráficos 2 e 3). Esses resultados estão resumidos na Tabela 1.

Tabela 1. Resultados encontrados sobre a ocorrência de migrânea e de aura entre os portadores (casos) e não portadores de defeito de septo atrial (controles).

| Variáveis | N | m/ idade (anos) | Femin. (%) | Migrânea (%) | Aura (%) | >3cm (%) |
|-------------|-----|--------------------|---------------|-----------------|-------------|-------------|
| Total indiv | 101 | 37,7 (± 11,2) | 83,2 | 61,9 | 51 | – |
| *Casos | 34 | 38,7 (±11,2) | 82,4 | 79,4 | 65,1 | 76,7 |
| **Controles | 34 | 38,9 (±11,17) | 82,4 | 55,9 | 40 | 60 |
| P | – | – | – | 0,038 | 0,08 | 0,2 |
| OR | | | | 3,04 | 2,8 | 1,56 |

*indivíduos portadores de defeitos de septo atrial; **indivíduos com septo atrial normal.

DISCUSSÃO

A ocorrência de 61,9% de migrânea encontrado na amostra total está muito além da prevalência encontrada na população geral talvez por haver por ser uma amostra de conveniência e com 83,2% de mulheres. A maior frequência de migrânea nos portadores de DSA, descrito neste trabalho, também tem sido relatada por outros autores^{13,14}. Esses achados reforçam a teoria de que os DSA representam mais um fator desencadeante de crise nos portadores de migrânea. A maior ocorrência de aura encontrada nos migranosos portadores de DSA corrobora a idéia da aura estar relacionada a microembolização como já foi aventada por alguns autores¹³⁻¹⁵. Os DSA com shunt direita-esquerda estão relacionados a várias intercorrências clínicas como embolia paradoxal, síndrome de descompressão e outros^{15,16}.

A associação dos defeitos de septo atrial com migrânea levanta discussões sobre a fisiopatologia envolvida. Trabalhos que descrevem associação de acidente vascular encefálico e migrânea relacionam essas duas enfermidades com anormalidades de septo atrial e sugerem que os mecanismos fisiopatológicos sejam semelhantes, principalmente na migrânea com aura¹⁵⁻¹⁷. O aumento da prevalência de migrânea com aura em indivíduos com shunt cardíaco, demonstrada por estudos já citados aqui, sugere que a aura da migrânea pode também ser considerada como um dos eventos neurológicos recorrentes relacionados às alterações hemodinâmicas que acontecem nos shunts cardíacos.

Diante das evidências da associação entre DSA e migrânea surgem questionamentos sobre a necessidade da avaliação cardíaca para indivíduos com migrânea¹⁸ e se seria o fechamento dos DSA uma alternativa terapêutica para esses indivíduos^{19,20}. Dependendo do padrão de aura nas crises de migrânea com aura a necessidade de avaliação cardíaca

deve ser aventada. Até o momento tem sido indicado esse tipo de abordagem para casos com eventos cerebrovasculares^{21,22}. As publicações disponíveis até o momento, não são conclusivas quanto ao real papel dos DSA na migrânea e se a pesquisa por ETE dessas anomalias cardíacas devam realmente ser indicada para portadores de migrânea.

O método diagnóstico considerado padrão ouro para diagnóstico de DSA é o ETE²³, porém esse é um método invasivo, portanto não isento de risco. Um outro método para diagnóstico dos shunts cardíacos é o doppler transcraniano²⁴. Essa talvez seja uma alternativa para investigação inicial desses indivíduos por se tratar de um método não invasivo, impondo menor risco ao paciente.

Considerando-se que os DSA na migrânea funcionam como mais um dos fatores que aumenta a frequência e intensidade de crises, o seu tratamento, caso venha a ser indicado, deverá ter como objetivo a melhora da frequência e intensidade e não a cura da doença. Outros fatores externos desencadeantes de crises que certamente continuarão influenciando na sua ocorrência devem ser considerados. Vários autores têm demonstrado que o fechamento do shunt cardíaco, impedindo a passagem das substâncias vasoativas, melhoram os ataques de migrânea sugerindo que o shunt contribui para piora dessa enfermidade^{25,26}.

Os resultados encontrados neste trabalho mostraram uma prevalência maior de migrânea nos portadores de DSA que nos controles e esse achado teve diferença estatisticamente significativa. Embora não tenhamos encontrado significância estatística quando avaliamos aura e frequência de crises no último mês, os dados apontam para maior ocorrência dessas duas variáveis nos portadores de DSA. Talvez uma ampliação da amostra modificará esses resultados. Uma outra forma de avaliar a frequência de crises seria avaliação do número de cri-

ses que o indivíduo apresentou no último mês e comparar a média. Isso poderia mostrar diferença estatisticamente significativa.

Outro aspecto importante é que alguns sintomas neurológicos relatados pelos indivíduos e interpretados como aura pelo entrevistador em nosso trabalho, podem ser sintomas de isquemia cerebral transitória, uma vez que estamos avaliando aqui, uma população com DSA, que até então, tem sido considerado como fator de risco para AVC. Nesse estudo não foi possível avaliar tempo de duração desses sintomas, caracterização da aura visual, bem como avaliar a intensidade da dor relacionada a cada tipo de aura. Essas variáveis deverão ser melhor estudadas com a continuidade deste e com o surgimento de outros trabalhos.

Nós concluímos que DSA pode ser considerado como um fator de risco para migrânea com aura e que o shunt cardíaco facilita o desencadeamento de crises devido à passagem de substâncias vasoativas para circulação cerebral. Isso mais uma vez, reforça o pensamento de que o shunt cardíaco seja um fator agravante de migrânea e que o mecanismo para ocorrência de aura nesses indivíduos talvez esteja relacionado com a microembolização como já aventado por alguns autores¹³⁻¹⁵. Novos estudos devem ser conduzidos para que esses dados sejam comprovados e a associação entre DSA e migrânea seja melhor estabelecida.

REFERÊNCIAS

1. Wilmshurst PT, Nightingale S, Walsh KP, Morrison WL. Effect on migraine of closure of cardiac right-to-left shunts to prevent recurrence of decompression illness or stroke or for haemodynamic reasons. *Lancet* 2000;356:1648-1651.
2. Méier B, Lock JE. Contemporary management of patent foramen ovale. *Circulation* 2003;107:5-9.
3. Brickner EL, Hillis LD, Lange RA. Congenital heart disease in adults. *N Engl J Med* 2000;27:256-263.
4. Horton SC and Bunch TJ. Patent foramen ovale and stroke. *Mayo Clin Proc* 2004;79:79-88.
5. Mulleners WW, Chronicle EP, Palmer JE, Koehler PJ, Vredeveld JW. Visual cortex excitability in migraine with and without aura. *Headache* 2001;41:565-572.
6. Lashley KS. Patterns of cerebral integration indicated by the escotomas of migraine. *Arch Neurol Psychiatry* 1941;46:259-264.
7. Leão AAP, Morison RS. Propagation of spreading cortical depression. *J Neurophysiol* 1945;8:33-45.
8. Olesen J, Larsen B, Lauritzen M. Focal hyperemia followed by spreading oligemia and impaired activation of rCBF in classic migraine. *Ann Neurol* 1981;9:344-352.
9. Woods RP, Iacoboni M, Mazziotta JC. Bilateral spreading cerebral hypoperfusion during spontaneous migraine headache. *N Engl J Med* 1994;331:1689-1692.
10. Gozke E, Ore O, Dortcan N, et al. Cranial magnetic resonance imaging findings in patients with migraine. *Headache* 2004;44:166-169.
11. Anzola GP, Magoni M, Guindani M, et al. Potential source of cerebral embolism in migraine with aura: a transcranial Doppler study. *Neurology* 1999;52:1622-1625.
12. Goadsby PJ, Lipton RB, Ferrari MD. Migraine: current understanding and treatment. *N Engl J Med* 2002;336:257-270.
13. Wilmshurst P, Nightingale S. Relationship between migraine and cardiac and pulmonary right-to-left shunts. *Clin Sci (Lond)* 2001;100:215-220.
14. Del Sette M, Angeli S, Leandri M, et al. Migraine with aura and right-to-left shunt on transcranial doppler: a case-control study. *Cerebrovasc Dis* 1998;8:327-830.
15. Lamy C, Giannesini C, Zuber M, et al. Clinical and imaging findings in cryptogenic stroke patients with and without patent foramen ovale: the PFO-ASA study. Atrial septal aneurysm. *Stroke* 2002;33:706-711.
16. Messé SR, Silverman IE, Kizer JR, et al. practice parameter: recurrent stroke with patent foramen ovale and atrial septal aneurysm report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2004;62:1042-1050.
17. Schwaag S, Nabavi DG, Frese A, et al. The association between migraine and juvenile stroke: a case-control-study. *Headache* 2003;43:90-95.
18. Evans RW, Wilmshurst P, Nightingale S. Is Cardiac evaluation for a possible right-to-left shunt indicated in a scuba diver with migraine with aura? *Headache* 2003;43:294-295.
19. Landzberg MJ, Khairy P. Indications for the closure of patent foramen ovale. *Heart* 2004;90:219-224.
20. Morandi E, Anzola GP, Angeli S, et al. Transcatheter closure of patent foramen ovale: a new migraine treatment? *J Interv Cardiol* 2003;16:39-42.
21. Schwertmann M, Wiher S, Nedeltchev K, et al. Percutaneous closure of patent foramen ovale reduces the frequency of migraine attacks. *Neurology* 2004;62:1399-1401.
22. Mas JL, Arquiza C, Lamy C et al. Recurrent cerebrovascular events associated with patent foramen ovale, atrial septal aneurysm, or both. *N Engl J Med* 2001; 345: 1740-1746
23. Daniel WG, Mugge A. Transesophageal echocardiography. *N Engl J Med* 1995;332:1268-1279.
24. Anzola GP. Clinical impact of patent foramen ovale diagnosis with transcranial doppler. *Eur J Ultrasound* 2002;16:11-20.
25. Post MC, Thijs V, Herroelen L, Budts WJ. Closure of a patent foramen ovale is associated with a decrease prevalence of migraine. *Neurology* 2004;62:1439-1448.
26. Kondapaneni P. Does the percutaneous closure of patent foramen ovale help the migraine sufferer? *Neurology* 2004;62E20-21.