

# MUDANÇA NO PADRÃO BIOLÓGICO DA MIGRÂNEA COM AURA APÓS A UTILIZAÇÃO DA TETRABENAZINA

## RELATO DE CASO

*ELCIO JULIATO PIOVESAN\**, *MARCOS CRISTIANO LANGE\*\**,  
*HÉLIO AURÉLIO GHIZONI TEIVE\*\*\**, *CLÁUDIO ESTEVES TATSUI\*\*\*\**,  
*PEDRO ANDRÉ KOWACS\**, *LICIANE MAIA PIOVESAN\*\*\*\**, *LINEU CESAR WERNECK\*\*\*\*\**

---

**RESUMO** - A participação do sistema dopaminérgico na fisiopatologia da migrânea tem sido proposta a partir de recentes conquistas genéticas. Uma possível hipereatividade dos receptores dopaminérgicos DRD2 tornou as evidências mais contundentes neste sentido. Descrevemos paciente masculino, 31 anos, portador de distonia generalizada, secundária a hipóxia perinatal. Aos 16 anos, começou a ter crises de cefaléia que preenchiam os critérios para migrânea com aura. Três anos após tratamento da distônia com tetrabenazina, observou-se nítida redução da frequência, intensidade e duração das crises. Durante dois períodos, superiores a dois meses, a interrupção do tratamento com tetrabenazina induziu piora nas crises de migrânea. Apresentamos este relato como sendo a primeira descrição na literatura mostrando efeitos benéficos da tetrabenazina, um bloqueador dos receptores dopaminérgicos, sobre o comportamento da migrânea com aura.

**PALAVRAS CHAVES:** dopamina, enxaqueca, profilaxia, tetrabenazina.

### **Change in the biologic pattern of the migraine with aura after the use of tetrabenazine: case report**

**ABSTRACT** - The influence of the dopaminergic system on the pathophysiology of migraine has been suggested as a result of recent genetic discoveries. A possible hyper-reactivity of the dopaminergic receptors DRD2 reinforced the evidence regarding this. We describe a 31 years-old male patient affected by a generalized dystonia secondary to perinatal hypoxia. At age 16, the patient started having headache crises that met the criteria for migraine with aura. After three years of treatment for dystonia with tetrabenazine, a clear reduction in the frequency, intensity and duration of the crises was perceived. During two periods longer than two months, the interruption of the treatment with tetrabenazine brought about an aggravation of the migraine crises. We present this case as being the first description in the literature showing the beneficial effects of tetrabenazine, a blocker of dopaminergic receptors, on the behavior of migraine with aura.

**KEY WORDS:** dopamine, migraine, prophylaxis, tetrabenazine.

---

Na migrânea sintomas como náuseas, vômitos e oscilações pressóricas podem ser atribuídos a ativação do sistema dopaminérgico. Em pacientes migranosos tem sido demonstrada hipersensibilidade aos agonistas dopaminérgicos e dos receptores monoaminérgicos<sup>1</sup>. Estudos genéticos em pacientes migranosos mostraram aumento na frequência dos alelos 1, responsáveis

---

Ambulatório de Cefaléias, Setor de Neurologia, Departamento de Clínica Médica do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná (UFPR): \*Neurologista; \*\*Estudante de Medicina, Bolsista de iniciação científica (Cnpq); \*\*\*Professor Adjunto de Neurologia; \*\*\*\*Médico; \*\*\*\*\*Professor Titular de Neurologia. Aceite: 14-março-2000.

Dr. Elcio Juliato Piovesan - Rua Maria Helena 345 - 83005-480 São José dos Pinhais PR - Brasil.

pela formação dos receptores dopaminérgicos  $D_2$  (DRD<sub>2</sub>), resgatando a teoria da influência dopaminérgica sobre a fisiopatologia da migrânea<sup>2,3</sup>.

Apresentamos em um paciente, portador de migrânea com aura, uma mudança nas principais características das crises após a utilização da tetrabenazina.

## CASO

Paciente masculino, 31 anos, com antecedentes de hipóxia perinatal evoluindo para distonia generalizada, aos 15 anos iniciou quadro de hipoestesia na mão direita irradiando-se para o braço e porção ipsolateral da língua com duração de aproximadamente 30 minutos. Ocasionalmente, após estas manifestações sensoriais, apresentava alterações visuais, caracterizadas por escotomas e ou fortificações bilaterais, mais intensas a direita e com duração média de 15 minutos. Aproximadamente 5 minutos do término dos sintomas somatossensitivos segue-se cefaléia de forte intensidade, unilateral esquerda, algumas vezes bilateral, pulsátil, acompanhada de náuseas e vômitos, irritabilidade emocional, piora com movimentos, com duração média de dois a três dias, frequência média duas crises ao mês. História familiar de mãe e irmã portadoras de migrânea com aura. Há três anos iniciou tratamento para distonia generalizada com tetrabenazina (TBZ) 50 mg/dia. Somente após 6 meses de tratamento o paciente relata melhora discreta dos movimentos distônicos e acentuada melhora das crises de cefaléia (apenas uma crise em 6 meses, com fraca intensidade e sem aura). Ao final de um ano por dificuldades financeiras interrompeu o tratamento ficando dois meses sem a utilização da TBZ, ocorrendo piora tanto da distonia quanto da migrânea. O paciente referiu que as crises passaram a ser quinzenais, de forte intensidade, em algumas delas antecedidas pela aura visual (como descrito anteriormente). Em período de 12 meses após o reinício da TBZ (50 mg/dia) o paciente apresentou somente três crises. Durante uma segunda interrupção (quatro meses), por motivos financeiros, computamos 5 crises de migrânea sendo três com e duas sem aura. Atualmente o paciente utiliza TBZ (50 mg/dia) tendo apresentado em 6 meses duas crises de migrânea, ambas sem aura e de fácil controle.

Ao exame o paciente apresentava distonia generalizada, sem outros achados neurológicos. Realizou investigação neurorradiológica com tomografia computadorizada de crânio (após prévia anestesia) que estava dentro dos padrões da normalidade.

Utizando os critérios diagnósticos do Comitê de Classificação das Cefaléias da Sociedade Internacional de Cefaléia, o paciente foi classificado como portador de migrânea com aura típica<sup>4</sup>.

## DISCUSSÃO

Diversos estudos comprovam a existência de relação entre o sistema dopaminérgico e a migrânea. A hipersensibilidade dos receptores DRD2 encontrada em pacientes migranosos com e sem aura sugere que este sistema interfira sobre os mecanismos fisiopatológicos da migrânea<sup>2,5</sup>. Alguns sintomas encontrados na migrânea parecem estar relacionados com ativação do sistema dopaminérgico. Náuseas e vômitos são alguns dos principais sintomas não dolorosos que ocorrem antes ou durante a migrânea<sup>6,7</sup>. Redução da absorção e da contratilidade gástrica, hipotensão, ocasionalmente síncope podem também ocorrer durante crises de migrânea<sup>8,9</sup>.

Pacientes migranosos são hipersensíveis a agentes dopaminérgicos como a apomorfina<sup>10</sup>, L-Dopa<sup>1</sup> e bromocriptina<sup>11</sup>. Quando submetidos a estas drogas durante períodos intercríticos os pacientes apresentam mais náuseas, vômitos e hipotensão ortostática quando comparados a pacientes assintomáticos.

A comorbidade entre doença de Parkinson e migrânea é inconclusiva pelo reduzido número de trabalhos neste sentido. Alguns estudos mostram alta prevalência de crises de migrânea com moderada a severa intensidade, quando comparados com controles sem parkinsonismo<sup>12</sup>. Outros mostram que a severidade dos ataques de migrânea reduz após o início da doença de Parkinson<sup>13</sup>.

Os genes que codificam os receptores dopaminérgicos  $D_2$  (DRD2) apresentam um polimorfismo de alelos Ncol. Pacientes portadores de migrânea com aura apresentam maior frequência dos alelos C dos DRD2 Ncol do que pacientes controles ou portadores de migrânea sem aura<sup>2</sup>. Variações moleculares dentro do gene DRD2 estão relacionadas com alterações da função dopaminérgica do organismo<sup>14</sup>. Isto sugere que alterações nela podem modular a suscetibilidade clínica para maior ou menor frequência de crises de migrânea com aura. Entretanto, como muitos

indivíduos com genótipo DRD2 Nco1 C/C não apresentam crises de migrânea com aura, acredita-se que muitas outras alterações genéticas, além destas, estejam envolvidas na etiologia da migrânea. Estudos mais recentes mostraram que pacientes com migrânea sem aura também apresentam hipersensibilidade em seus receptores dopaminérgicos DRD2<sup>5</sup>.

Muitos antagonistas dopaminérgicos podem produzir alívio ou reduzir o número de crises de migrânea. O seu efeito antimigranoso, até uma outra teoria mais convincente, provavelmente esteja relacionado com uma redução da disponibilidade dos receptores dopaminérgicos. Tratamentos profiláticos com antagonistas dopaminérgicos como bromocriptina, lisuride ou di-hidroergocriptina são encorajadores. Sua eficácia pode ser comparada com o pizotifeno, metisergide ou di-hidroergotamina<sup>15,16</sup>. Derivados de alcalóides do ergot, como o lisuride, di-hidroergocriptina e bromocriptina apresentam ação sobre os receptores centrais D<sub>2</sub>, reduzindo o número de crises mensais de migrânea<sup>17-19</sup>. A flunarizina, um bloqueador de canal de cálcio, bloqueia os receptores dopaminérgicos e tem sido utilizada para o tratamento agudo e profilático da migrânea<sup>20,21</sup>. Em dois estudos independentes, a flunarizina mostrou-se ser altamente eficaz no tratamento agudo da migrânea (melhora de 74% e 78%)<sup>20,22</sup>. Estudos recentes mostraram que o efeito da flunarizina, na profilaxia da migrânea, não pode ser relacionado com as vias dopaminérgicas ao nível tuberoinfundibular<sup>23</sup>. Seu efeito está relacionado a outras vias dopaminérgicas ou até mesmo a ação sobre outros neurotransmissores.

Talvez uma das mais contundentes evidências da influência do sistema dopaminérgico sobre a fisiopatologia da migrânea seja o seu tratamento abortivo. A hipótese de hipersensibilidade dos receptores dopaminérgicos sustenta-se pelo fato que drogas que bloqueiam os receptores dopaminérgicos (DRD2) produzem redução dos sintomas migranosos após a sua utilização. Dentre estas drogas destacam-se o haloperidol, proclorperazina, domperidone, clorpromazina, flunarizina e metoclopramida<sup>24-27</sup>.

Muitos antagonistas dopaminérgicos têm sido utilizados no tratamento profilático e abortivo da migrânea. Entretanto não é de nosso conhecimento, até o presente momento, a utilização da tetrabenazina. A tetrabenazina é uma benzoquinolizina sintética que depleta os estoques pré-sinápticos de monoaminas e bloqueia os receptores pós-sinápticos dopamínicos<sup>6-8</sup>, agindo também sobre outras monoaminas dentro do sistema nervoso central<sup>29-31</sup>. A TBZ produz importante redução na recaptura

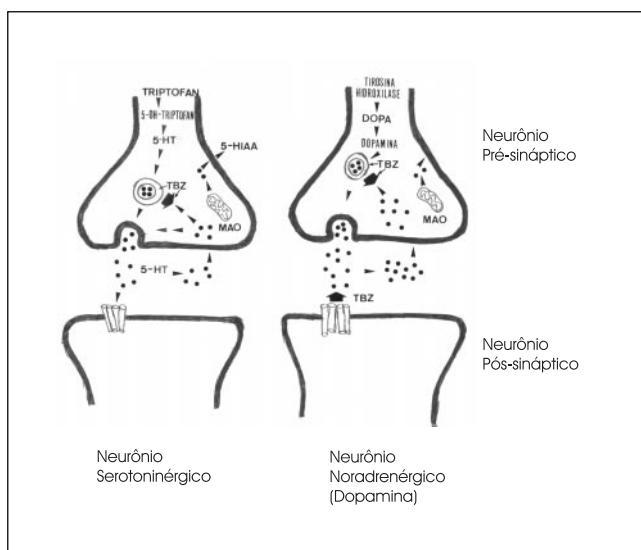


Figura. Influência da tetrabenazina (TBZ) sobre o sistema noradrenérgico (Dopamina) e sobre o sistema serotoninérgico. 5-HT, serotonina; MAO, inibidores da monoaminoxidase.

da serotonina a nível pré-sináptico influenciando a estocagem vesicular, depletando desta maneira os níveis serotoninérgicos circulantes (Figura). Na migrânea os níveis de serotonina durante as crises estão acentuadamente reduzidos<sup>32</sup>. Apesar disto pacientes portadores de migrânea apresentam aumento em sua capacidade de síntese da serotonina<sup>33</sup>. Algumas das drogas que visam a profilaxia de novas crises fundamenta-se na elevação dos níveis serotoninérgicos circulantes<sup>34</sup>. A ação da TBZ não deve estar relacionada com a serotonina, uma vez que depleta os níveis circulantes de serotonina e teoricamente predispõe a piora das crises de migrânea.

Os primeiros tratamentos envolvendo a TBZ foram empregados nas doenças psicóticas, posteriormente observou-se propriedades mais eficientes sobre algumas desordens hiperkinéticas como por exemplo a distonias, coreia, tics e outras<sup>35,36,37</sup>. Até o presente momento em uma extensa revisão da literatura (a partir do *index medicus*) não encontramos relatos de casos em que pacientes portadores de migrânea ou outros tipos de cefaléias primárias tenham respondido eficientemente ao uso da TBZ.

O caso aqui descrito pode colaborar com a hipótese de que o aumento da atividade dopaminérgica seja um componente da migrânea. Como visto em outros estudos, envolvendo subgrupos de migranosos, a dopamina pode agir como um protagonista endógeno na sua fisiopatologia. O antagonismo farmacológico destes neurotransmissores protagonistas poderia produzir um alívio da cefaléia, e principalmente dos sintomas associados a ela. Um grande número de antagonistas dopaminérgicos tem sido utilizado no tratamento da migrânea, mas apesar destas evidências, o uso diário da TBZ não foi preconizado até o presente momento.

Se o sistema dopaminérgico é um dos principais responsáveis pelos sintomas migranosos, como náuseas, vômitos e estase gástrica, então o uso de antagonistas dopaminérgicos justificaria a melhora destes sintomas.

Os opióides endógenos, um dos responsáveis pelo controle nociceptivo interno, são intimamente dependentes do sistema dopaminérgico. De tal maneira que a redução da dopamina intracerebral pode por um lado reduzir sintomas migranosos associados (como náuseas e outros) entretanto pelo outro lado afeta o sistema opióide, dificultando desta maneira o seu controle nociceptivo (Quadro).

*Quadro. Sistema dopaminérgico e suas principais interações com o sistema opióide, serotoninérgico e com a migrânea.*

Sistema	Ação e manifestação clínica
Estímulo dopaminérgico	Aumenta ação do sistema opióide, reduzindo a intensidade das síndromes dolorosas. Aumenta sintomas dopaminérgicos (náuseas e vômitos).
Inibição dopaminérgica	Reduz ação do sistema opióide, aumentando a intensidade das síndromes dolorosas. Reduz sintomas dopaminérgicos (náuseas e vômitos).
Sistema opióide	Reduz a nocicepção ao nível central Regula a síntese, secreção, metabolismo e reabsorção da dopamina.
Sistema serotoninérgico	Pode estimular ou inibir o sistema dopaminérgico. Participa do controle nociceptivo durante as crises de migrânea.
Migrânea	Hipersensibilidade dos receptores dopaminérgicos (DRD2). Presença de sintomas dopaminérgicos (náuseas e vômitos). Durante crises, redução dos níveis de serotonina e do opióide intracerebral.

Sabe-se que a depressão dos níveis de dopamina atenua os efeitos analgésicos da morfina<sup>38</sup>, enquanto altas doses de agonistas dopaminérgicos sistêmicos potencializam o efeito analgésico da morfina<sup>39</sup>. O efeito dopaminérgico sobre a analgesia opióide pode estar relacionado a um complexo de interação entre estes dois sistemas. A síntese da dopamina, secreção, metabolismo e turnover são todos afetados pela administração de opióides<sup>40</sup>. Estas evidências sugerem que a redução da dopamina central reverte analgesia causada pelos opióides, enquanto que altos níveis de dopamina favorecem a redução de síndromes dolorosas como a migrânea. Esta associação poderia explicar porque pacientes migranosos apresentam uma maior hipersensibilidade de seus receptores dopaminérgicos (DRD2), uma tentativa em aumentar a biodisponibilidade do sistema dopaminérgico, potencializando assim o sistema opióide (Quadro).

Seria então a hipersensibilidade dopaminérgica uma tentativa, em alguns pacientes migranosos, de aumentar a oferta de dopamina intracerebral e desta maneira potencializar os efeitos analgésicos opióides?

Durante os dois períodos em que o nosso paciente interrompeu a medicação (TBZ) ocorreu acentuação das crises de migrânea. Deve-se destacar que, nesses períodos, as condições financeiras do paciente eram desfavoráveis, associado a acentuação dos movimentos distônicos. Ele encontrava-se em uma fase de maior ansiedade. Fatores emocionais não somente causam períodos de agravamento como também podem transformar-se em gatilhos para novos ataques de migrânea em mais da metade dos pacientes<sup>41</sup>. Em estudos clínicos envolvendo pacientes portadores de migrânea, 67% dos pacientes indicam os fatores emocionais como desencadeantes de novas crises<sup>42</sup>.

Em nosso relato de caso, apesar de não colaborarmos no sentido de esclarecer os mecanismos da influência dopaminérgica, ilustramos a ação da TBZ sobre o comportamento da migrânea com aura. Durante duas ocasiões em que a TBZ foi retirada os sintomas potencializaram-se, e reduziram-se posteriormente com a re-introdução da droga. Acreditamos que este relato deva motivar novas observações em pacientes migranosos que estejam eventualmente utilizando TBZ e alertar para a influência do sistema dopaminérgico sobre a fisiopatologia da migrânea.

## REFERÊNCIAS

1. Sicuteri F. Dopamine, the second putative protagonist in headache. *Headache* 1977;17:129-131.
2. Peroutka SJ, Wilhoit T, Jones K. Clinical susceptibility to migraine with aura is modified by dopamine D<sub>2</sub> receptor (DRD<sub>2</sub>) Nco/1 alleles. *Neurology* 1997;49:201-206.
3. Del Zompo M, Cherchi A, Ponti M, Lai M, Piccardi MP. Association study between dopamine D<sub>2</sub>, D<sub>3</sub> and D<sub>4</sub> receptor genes and migraine without aura in a Sardinian sample. *Cephalalgia* 1997;17:329.
4. Headache Classification Committee of the International Headache Society. Classification. Diagnostic criteria of headache disorders, cranial neuralgias and facial pain. *Cephalalgia* 1988;8(Suppl-7).
5. Del Zompo M, Cherchi A, Palmas MA, et al. Association between dopamine receptor genes and migraine without aura in a Sardinian sample. *Neurology* 1998;51:781-786.
6. Peroutka SJ. Dopamine and migraine. *Neurology* 1997;49:650-656.
7. Russell MB, Rasmussen BK, Fenger K, Olesen J. Migraine without aura and migraine with aura are distinct entities: a study of four hundred and eighty-four male and female migraineurs from the general population. *Cephalalgia* 1996;16:239-245.
8. Bickerstaff ER, Birm MD. Impairment of consciousness in migraine. *Lancet* 1961;2:1057-1059.
9. Montastruc P, Damase-Michel C, Montastruc JL. Apomorphine potentiates vagal bradycardia. *Eur J Pharmacol* 1989;166:511-514.
10. Blin O, Azulay JP, Masson G, Aubrespy G, Serratrice G. Apomorphine-induced yawning in migraine patients: enhanced responsiveness. *Clin Neuropharmacol* 1991;14:91-95.
11. Fanciullacci M, Mechelacci S, Curradi C, Sicuteri F. Hyperresponsiveness of migraine patients to the hypotensive action of bromocriptine. *Headache* 1980;20:99-102.
12. Lorentz IT. A survey of headache in Parkinson's disease. *Cephalalgia* 1989;9:83-86.
13. Van Hilten JJ. The migraine-dopamine link: do migraine and Parkinson's disease coexist? *Clin Neurol Neurosurg* 1992;94(Suppl):S168-170.
14. Noble EP. The gene that rewards alcoholism. *Sci Med* 1996;3:52-61.
15. Andersch B, Hahn L, Wendstam C, Ohman R, Abrahamsson L. Treatment of premenstrual tension syndrome with bromocriptine. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1978;216(Suppl):165-174.
16. Andersen AN, Larsen JF, Steenstrup OR, Svendstrup B, Nielsen J. Effect of bromocriptine on the premenstrual syndrome: a double-blind clinical trial. *Br J Obstet Gynaecol* 1977;84:370-374.
17. Herzog AG. Continuous bromocriptine therapy in menstrual migraine. *Neurology* 1997;48:101-102.

18. Canonico PL, Scapagnini U, Genazzani E, Zanotti A. Dihydroergokryptine (DEK) in the prophylaxis of common migraine: double-blind clinical study vs placebo. *Cephalalgia* 1989;9(Suppl 10):445-447.
19. Avella F, Poli A, Ambrosoli L, Girardello R. The effectiveness of a dihydroergocryptine in migraine prophylaxis: a double blind clinical study vs placebo. *Cephalalgia* 1997;17:435.
20. Pfaffenrath V, Oestreich W, Haase W. Flunarizine (10 and 20 mg) i.v. versus placebo in the treatment of acute migraine attacks: a multi-center double-blind study. *Cephalalgia* 1990;10:77-81.
21. Piccini P, Nuti A, Paoletti AM, Napolitano A, Melis GB, Bonuccelli U. Possible involvement of dopaminergic mechanisms in the antimigraine action of flunarizine. *Cephalalgia* 1990;10:3-8.
22. Soyka D, Taneri Z, Oestreich W, Schmidt R. Flunarizine i.v. in the acute treatment of common or classic migraine attacks: a placebo-controlled double blind trial. *Headache* 1989;29:21-27.
23. Cupini LM, Troisi E, Placidi F, et al.. Does the antimigraine action of flunarizine involve the dopaminergic system? A clinical-neuroendocrinological study. *Cephalalgia* 1999;19:27-31.
24. Coppola M, Yealy DM, Leibold RA. Randomized, placebo-controlled evaluation of prochlorperazine versus metoclopramide for emergency department treatment of migraine headache. *Ann Emerg Med* 1995;26:541-546.
25. Fisher H. A new approach to emergency department therapy of migraine headache with intravenous haloperidol: a case series. *J Emerg Med* 1995;13:119-122.
26. Jones J, Sklar D, Dougherty J, White W. Randomized double-blind trial of intravenous prochlorperazine for the treatment of acute headache. *JAMA* 1989;261:1174-1176.
27. Amery WK, Waelkens J. Prevention of the last chance: an alternative pharmacologic treatment of migraine. *Headache* 1983;23:37-38.
28. Pearson SJ, Reynolds GP. Depletion of monoamine transmitters by tetrabenazine in brain tissue in Huntington's disease. *Neuropharmacology* 1988;27:717-719.
29. Login IS, Cronin MJ, MacLeod RM. Tetrabenazine has properties of a dopamine receptor antagonist. *Ann Neurol* 1982;12:257-262.
30. Reches A, Burke RE, Kuhn CM, Hassan MN, Jackson VR, Fahn S. Tetrabenazine, an amine-depleting drug, also blocks dopamine receptors in rat brain. *J Pharmacol Exp Ther* 1983;225:515-521.
31. Pletscher A, Brossi A, Gey KF. Benzoquinolizine derivatives: a new class of monoamine-decreasing drugs with psychotropic action. *Int Ver Neurobiol* 1962;4:275-306.
32. Ferrari MD, Odink J, Tapparelli C, Van Kempen GM, Pennings EJ, Bruyn GW. Serotonin metabolism in migraine. *Neurology* 1989;39:1239-1242.
33. Chugani DC, Niimura K, Chaturvedi S, Muzik O, Fakhouri M, Lee ML, Chugani HT. Increased brain serotonin synthesis in migraine. *Neurology* 1999;53:1473-1479.
34. Martucci N, Manna V, Agnoli A. Antidepressant drugs and migraine. *Cephalalgia* 1985;5(Suppl 2):225-228.
35. Fahn S. Long-term treatment of tardive dyskinesia with presynaptically acting dopamin-depleting agents. *Adv Neurol* 1983;37:267-276.
36. Jankovic J, Orman J. Tetrabenazine therapy of dystonia, chorea, tics and other dyskinesias. *Neurology* 1988;38:391-394.
37. Jankovic J, Beach J. Long-term effects of tetrabenazine in hyperkinetic movement disorders. *Neurology* 1997;48:358-362.
38. Nakamura K, Kuntzman R, Maggio AC, Augulis V, Conney AH. Influence of 6-hydroxydopamine on the effect of morphine on the tail-flick latency. *Psychopharmacologia* 1973;31:177-189.
39. Gupta YK, Chugh A, Seth SD. Opposing effect of apomorphine on antinociceptive activity of morphine: a dose-dependent phenomenon. *Pain* 1989;36:263-269.
40. Sandor NT, Lendvai B, Vizi ES. Effect of selective opiate antagonist on striatal acetylcholine and dopamine release. *Brain Res Bull* 1992;29:369-373.
41. Henryk-Gutt R, Rees WL. Psychological aspects of migraine. *J Psychosom Res* 1973;17:141-153.
42. Selby G, Lance JW. Observations on 500 cases of migraine and allied vascular headache. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1960;23:23-32.