

Migrânea e terapia hormonal

Maria Célia Mendes¹, Rosana Maria dos Reis², Ana Carolina Japur de Sá Rosa e Silva², Lucia Alves da Silva Lara³, Stael Porto Leite³, Marcos Felipe Silva de Sá²

A migrânea é um tipo de cefaleia caracterizada por dor pulsátil, geralmente acompanhada de fotofobia, fonofobia, náusea e vômito.⁽¹⁾ É um distúrbio que acomete predominantemente o sexo feminino, sendo a incidência ao longo da vida de 43% em mulheres e 18% em homens.⁽²⁾

PREVALÊNCIA DA MIGRÃNEA

A prevalência da migrânea se altera ao longo da vida da mulher. Na infância e no início da adolescência, há aumento na prevalência da migrânea, que desacelera na juventude e na menacme.^(3,4) Na perimenopausa, há relatos de aumento das crises,⁽²⁾ atingindo o seu pico de prevalência nesse período.⁽⁵⁾ Na figura 1,⁽³⁾ o gráfico mostra a aceleração e a desaceleração da prevalência, sendo os dados coletados do *National Health Interview Survey* (NHIS) e conduzidos pelo *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC).⁽³⁾

Na pós-menopausa, há melhoria das crises, atribuída a menores flutuações hormonais nesse período.⁽⁵⁾ A prevalência da migrânea na perimenopausa é de 23,4%, sendo mais elevada na pré-menopausa, com valores na ordem de 52,6%, diminuindo para 17,5% na pós-menopausa.⁽⁶⁾ Segundo MacGregor,⁽⁴⁾ as queixas de migrânea são relatadas por 1/3 a 1/4 das mulheres atendidas em Clínicas de Climatério, e a maioria relata que a frequência das crises graves ocorre mais de uma vez por mês. Essa doença, segundo alguns pesquisadores, é sub-relatada pelas pacientes e subdiagnosticada pelos médicos.⁽⁴⁾

Em uma revisão sistemática de 2015, foram encontrados poucos estudos que avaliam a prevalência da migrânea de acordo com o *status* menopausal. Nessa revisão é citado que, em estudos populacionais, há um possível aumento da migrânea na perimenopausa e melhora na pós-menopausa, enquanto em trabalhos conduzidos em Centros de Cefaleia não foi observada diferença significativa na prevalência da migrânea entre os

1. Departamento de Ginecologia e Obstetrícia, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Ribeirão Preto, SP, Brasil.

2. Departamento de Ginecologia e Obstetrícia, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, SP, Brasil.

3. Departamento de Ginecologia e Obstetrícia, Hospital das Clínicas, Ribeirão Preto, SP, Brasil.

Conflitos de interesse:

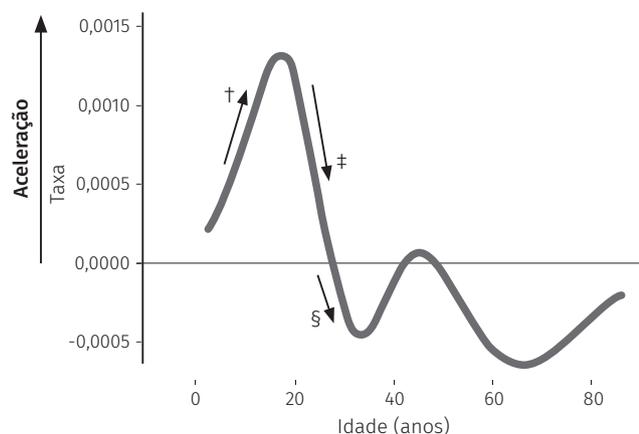
Nada a declarar.

Autor correspondente:

Maria Célia Mendes
Av. Bandeirantes, 3.900, Vila Monte Alegre, 14049-900, Ribeirão Preto, SP, Brasil
mcmendes123@gmail.com

Como citar:

Mendes MC, Reis RM, Silva AC, Lara LA, Leite SP, Sá MF. Migrânea e terapia hormonal. *Femina*. 2021;49(10):585-91.



A linha horizontal no ponto 0 do eixo Y indica quando não há modificações nas taxas de aceleração ou desaceleração. †: período de aceleração rápida; ‡: taxa de aceleração começa a se reduzir; §: desaceleração

Fonte: Reproduzido de Victor et al. (2010),⁽³⁾ com permissão da SAGE Publications.

Figura 1. Alterações na prevalência da migração durante a vida da mulher

períodos da pré-menopausa e da pós-menopausa.⁽⁷⁾ Em pesquisa realizada em mulheres japonesas, foi encontrada melhoria na frequência e gravidade da migração na pós-menopausa, em comparação com mulheres na faixa de 20 a 30 anos.⁽⁶⁾

TIPOS DE MIGRAÇÃO

A migração pode ser classificada em migração sem aura (MO) e migração com aura (MA).

Migração sem aura

A MO é o tipo mais comum de enxaqueca.⁽⁸⁾ Alguns autores relatam que não há forte associação da MO com o surgimento de acidente vascular cerebral (AVC)⁽⁸⁾ e outros afirmam que não há aumento do risco de AVC.⁽⁹⁾ Nesse tipo de migração, a queda dos níveis de estrogênio seria um dos gatilhos para desencadear a crise.^(5,10)

Migração com aura

A MA é um tipo de migração precedida pela aura. A aura é um sintoma neurológico focal temporário que se inicia perto do centro da visão, espalhando-se depois periféricamente,⁽¹¹⁾ surgindo geralmente antes ou algumas vezes acompanhando a cefaleia.⁽⁷⁾

Vários estudos têm demonstrado que existe um substrato biológico da aura denominado *cortical spreading depression* (CSD), um fenômeno cortical lento, subjacente aos sintomas de aura. O CSD é caracterizado por uma onda de depressão sincronizada da atividade elétrica que se espalha através do córtex, ocorrendo em seguida uma diminuição moderada no fluxo sanguíneo cerebral que se propaga, anteriormente, a partir do córtex occipital.⁽⁸⁾

A aura é autorresolutiva e se caracteriza por hiperatividade ou hipoatividade, visão turva, visualização unilateral de sinais geométricos que se movimentam e aumentam de tamanho, dificuldade na fala, dor ou rigidez no pescoço, fadiga e fraqueza.⁽¹¹⁾

A aura é mais propensa a ocorrer em pacientes que apresentam distúrbios de coagulação subjacentes, sendo um marcador para aumento do risco de AVC isquêmico.⁽⁴⁾ Segundo alguns autores, a MA leva à duplicação do risco de AVC, em comparação com indivíduos sem migração,⁽¹²⁾ enquanto outros afirmam que ela determina um risco modestamente aumentado de AVC.⁽⁹⁾ Alguns autores referem que a história familiar pode contribuir para essa associação.⁽⁹⁾

DIAGNÓSTICO DE MIGRAÇÃO

A Sociedade Internacional de Cefaleia (*International Headache Society – IHS*) lançou uma Classificação de Cefaleia em 2013 por meio do *Headache Classification Committee*,⁽¹³⁾ que persiste até o momento. Para realizar o diagnóstico de migração, deve ser avaliada a presença de vários critérios; no caso de MO, a paciente deve reunir pelo menos cinco critérios de B a D, e no caso de MA, deve preencher dois critérios de B a D (Quadro 1).^(11,13)

Como podemos ver, a utilização dessa classificação de cefaleia é bastante complexa para ser usada no trabalho do dia a dia. Em vista disso, alguns autores criaram uma ferramenta para triagem diagnóstica, que já foi validada, denominada PIN (*Photophobia, Impairment, Nausea*).^(4,14) Segundo Dodick,⁽¹⁴⁾ diante de uma resposta positiva a duas ou três perguntas do PIN, os valores preditivos positivos encontrados foram de 93% a 98%, respectivamente, para o diagnóstico de migração. Essa ferramenta PIN, traduzida para o português, pode ser denominada “FDN” (Quadro 2).⁽¹⁴⁾

Esse instrumento de triagem apresenta, no entanto, uma taxa de falso-positivo de 19%, sendo, diante de um resultado positivo, necessária uma avaliação completa, seguindo os critérios descritos na Classificação Internacional dos Distúrbios de Cefaleia e Migração (Quadro 1), para confirmar o diagnóstico de migração.⁽⁴⁾

Para o diagnóstico de MA, foi proposto, também, um *screening* bem simples, constituído de três perguntas. A paciente deve responder a essas perguntas; se a resposta for “sim” para todas elas, a probabilidade do diagnóstico de MA é alta (Quadro 3).⁽⁴⁾

MIGRAÇÃO E DOENÇAS CARDIOVASCULARES

A incidência de doenças vasculares (DVs) é maior em pacientes com migração, sendo esta considerada por muitos autores como um fator de risco para DVs, embora o elo entre elas ainda não esteja bem esclarecido.⁽¹⁵⁾ Há forte associação entre MA e infarto do miocárdio, hipertensão arterial, fibrilação atrial e tromboembolismo venoso.⁽¹²⁾

Quadro 1. Classificação Internacional dos Distúrbios de Cefaleia e Migrânea

Migrânea sem Aura (MO)	
A	Pelo menos 5 episódios atendendo aos critérios B-D
B	Episódio de cefaleia com duração de 4 a 72 horas (não tratada ou tratada sem sucesso)
C	Cefaleia apresentando pelo menos 2 das seguintes características: - Unilateral, pulsátil, dor de intensidade moderada ou intensa - Dor agravada por atividade física de rotina
D	Durante a cefaleia, a ocorrência de pelo menos 1 destes sintomas: - Náusea e/ou vômitos, fotofobia, fonofobia
E	Nenhum outro diagnóstico que explique a dor de cabeça
Migrânea com Aura (MA)	
A	Pelo menos 2 episódios atendendo aos critérios B-D
B	Um ou + dos seguintes sintomas de aura, totalmente reversíveis: 1) Visual: incluindo efeitos positivos (luzes, pontos ou linhas de luz) e/ou negativos (perda da visão), totalmente reversíveis 2) Sensorial: incluindo efeitos positivos (alfinetes e agulhas) e/ou negativos (insensibilidade) 3) Fala ou linguagem (disfonia) 4) Motor 5) Tronco cerebral 6) Retinal
C	Pelo menos 2 das 4 seguintes características: 1) Pelo menos 1 sintoma de aura que se intensifica gradualmente em 5 ou + minutos e/ou 2 ou + sintomas sucessivos 2) Cada sintoma de aura individualmente durando 5 a 60 minutos 3) Pelo menos 1 sintoma de aura unilateral 4) A aura é monitorada ou seguida em 60 minutos pela cefaleia
D	Não atribuída a nenhuma outra doença

Fonte: Modificado de Hipolito Rodrigues MA, Maitrot-Mantelet L, Plu-Bureau G, Gompel A. Migraine, hormones and the menopausal transition. *Climateric*. 2018;21(3):256-66.⁽¹¹⁾ Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The international classification of headache disorders, 3rd edition (beta version). *Cephalalgia*. 2013;33(9):629-808.⁽¹³⁾

Quadro 2. Diagnóstico de migrânea sem aura (MO) pela ferramenta FDN

FDN	
Fotofobia	Você tem fotofobia quando tem cefaleia?
Diminuição da função	Você apresenta diminuição da habilidade para trabalhar quando tem cefaleia?
Náusea	Você apresenta náuseas quando tem cefaleia?

A resposta positiva a duas ou três dessas perguntas resulta em valor preditivo positivo de 93% ou 98%, respectivamente, para o diagnóstico de migrânea (Dodick, 2010).⁽¹⁴⁾

Fonte: Modificado de MacGregor EA. Migraine, menopause and hormone replacement therapy. *Post Reprod Health*. 2018;24(1):11-8.⁽⁴⁾ Dodick DW. Pearls: headache. *Semin Neurol*. 2010;30(1):74-81.⁽¹⁴⁾

Quadro 3. Screening simples para o diagnóstico de migrânea com aura (MA)

Distúrbio visual
Inicia-se antes da cefaleia?
Durou até 1 hora?
Melhora antes da cefaleia?
Se a resposta a todas as 3 perguntas for "SIM", o diagnóstico de migrânea com aura é provável.

Fonte: Modificado de MacGregor EA. Migraine, menopause and hormone replacement therapy. *Post Reprod Health*. 2018;24(1):11-8.⁽⁴⁾

A MA e o AVC são doenças neurovasculares comuns, heterogêneas e com relações complexas.⁽¹⁶⁾ A MA pode simular AVC isquêmico ou ataque isquêmico transitório. Quase 2% de todos os pacientes avaliados em serviços de emergência com possível diagnóstico de AVC têm diagnóstico final de migrânea e, aproximadamente, 18% dos pacientes tratados com trombólise intravenosa por AVC também têm o diagnóstico final de migrânea.⁽¹⁶⁾ Em vista disso, a diferenciação entre aura da migrânea e ataque isquêmico transitório permanece um desafio até o momento.⁽¹⁶⁾

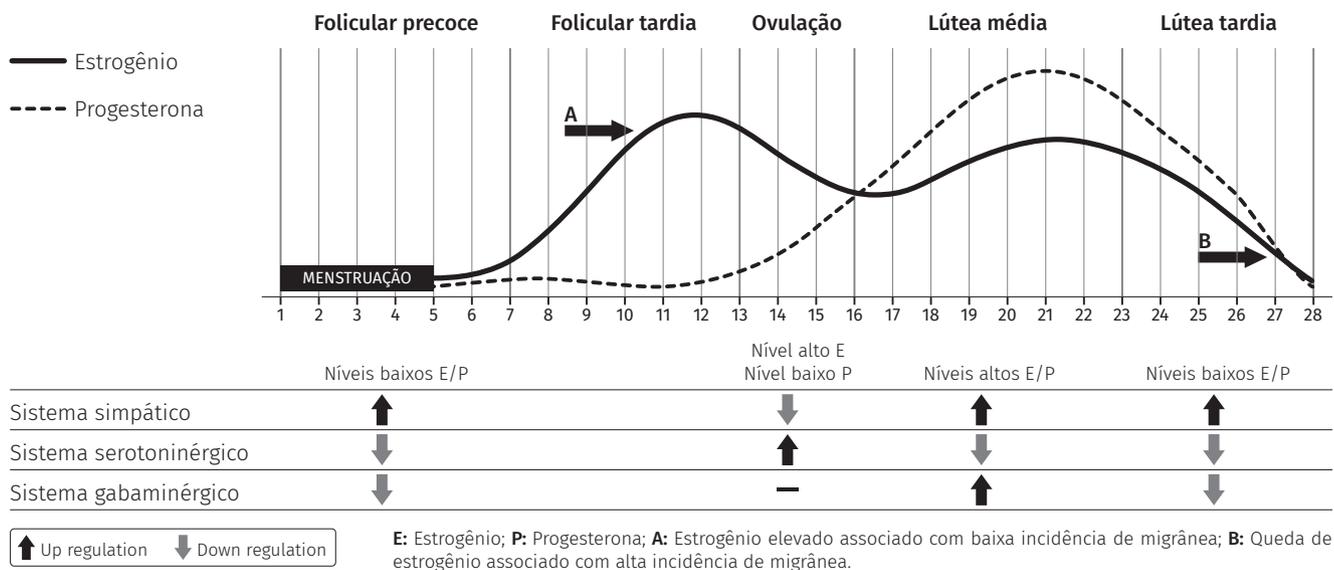
Em 2018, Allais *et al.*⁽¹⁵⁾ pesquisaram a associação de MO e MA com AVC isquêmico, por meio da avaliação de dados de estudos de *cohort* e caso-controle, e encontraram evidências de incidência aumentada de AVC isquêmico entre mulheres com diagnóstico de MA, mas não naquelas com MO. Nestas, os dados são menos evidentes sobre os riscos de apresentarem AVC hemorrágico, ataque cardíaco e mortalidade por DVs.⁽¹⁷⁾

MIGRÂNEA E O CICLO MENSTRUAL

As alterações hormonais que ocorrem durante o ciclo menstrual podem desencadear o surgimento da migrânea. A ocorrência de crises de migrânea vai depender da fase do ciclo menstrual em que a mulher se encontra. Em virtude disso, para o diagnóstico de migrânea, são necessários, além da história clínica, o exame físico e o registro diário do ciclo menstrual e dos períodos de surgimento da cefaleia. Esse registro diário tem como objetivo: avaliar a ciclicidade menstrual e a duração do ciclo, diagnosticar o provável período do climatério e excluir causas secundárias de cefaleia.⁽¹¹⁾

Na fisiopatologia da migrânea, durante o ciclo menstrual, é descrita uma complexa interação entre os neurotransmissores dos sistemas simpático, serotoninérgico e gabaminérgico e as alterações hormonais ovarianas, que estão apresentadas de forma bem didática por Hipolito Rodrigues *et al.*⁽¹¹⁾ na figura 2.

Na fase folicular tardia (Figura 2, seta A), os níveis de estradiol (E_2) vão se elevando até a ovulação e há baixa incidência de migrânea nesse período, quando os níveis de E_2 se mantêm elevados, levando a um *up regulation* sobre o sistema serotoninérgico.^(11,18)



Fonte: Reproduzida com permissão do autor Hipolito Rodrigues et al. (2018).⁽¹¹⁾

Figura 2. Fisiopatologia da migrânea relacionada com o ciclo menstrual

Na fase lútea média, além dos estrogênios, os níveis hormonais de progesterona (P_4) também estão elevados e ativam o sistema gabaminérgico, que é considerado inibidor das crises de migrânea.

Na fase lútea tardia e pré-menstrual (Figura 2, seta B), há queda dos níveis do E_2 e P_4 , ocorrendo *down regulation* sobre os sistemas serotoninérgico e gabaminérgico, podendo, assim, surgir as crises de migrânea.⁽¹¹⁾

Assim, no período perimenstrual do ciclo, os níveis baixos de E_2 e P_4 tornam o momento vulnerável para ataques de migrânea.^(7,19,20) Em vista disso, alguns autores têm, inclusive, recomendado a terapia estrogênica contínua para a prevenção da migrânea.⁽¹⁹⁾

Até o momento, não são completamente conhecidos os mecanismos e mediadores exatos subjacentes aos efeitos dos estrogênios no surgimento da migrânea.⁽²⁰⁾ Embora tenham um efeito protetor bem conhecido sobre o endotélio saudável, podem ter efeitos nocivos sobre a cascata de coagulação. Assim, seu uso pode levar a um aumento de risco de eventos vasculares em endotélios danificados e, portanto, tanto a duração do tratamento quanto a idade da paciente devem ser consideradas na terapia hormonal (TH), pelo risco vascular.⁽¹⁵⁾

MIGRÂNEA E TH

A influência da TH sobre a migrânea tem sido relatada em estudos observacionais populacionais, que mostram que a TH na pós-menopausa está associada à piora da migrânea. No entanto, quando avaliados os efeitos dos vários esquemas de TH, os resultados foram inconclusivos.⁽⁷⁾

Em outro estudo de revisão de 2018, a conclusão dos autores foi de que a TH deve ser administrada sem interrupção para evitar a privação repentina de estrogênio,

devido ao risco associado de crise de migrânea,^(11,19) e de que a TH combinada contínua de estrogênio/progesterona é mais bem tolerada do que um regime cíclico.^(11,21)

Na comparação dos regimes de tratamento, foi demonstrado que a TH contínua combinada está associada a crises com duração mais curta e menos dias de crises, sendo, portanto, o esquema preferível em pacientes com migrânea. Além disso, a TH em doses elevadas pode causar desencadeamento de aura ou exacerbar a frequência e a intensidade das crises. A TH em doses mais baixas ou a mudança da via oral para a transdérmica podem levar ao desaparecimento da aura e não foi encontrada nenhuma associação entre a dose de progesteronios e migrânea.⁽¹⁵⁾

Em um estudo randomizado avaliando mulheres com MO, observou-se que naquelas que usaram TH oral houve aumento da frequência, dias de crises e consumo de analgésicos, efeitos esses não observados no grupo em que foi prescrita a TH transdérmica.⁽²²⁾ Portanto, em pacientes que têm indicação para TH e que se apresentam com queixas de MO, os melhores resultados são obtidos com a TH transdérmica, pois ela mantém as flutuações séricas dos estrogênios mais estáveis, com diminuição das crises de migrânea.^(5,10) Além disso, também se recomenda usar a menor dose eficaz de E_2 .⁽¹⁵⁾ Nas mulheres com história de MA, se houver indicação de TH, as recomendações são similares: a menor dose eficaz de E_2 por via não oral.⁽¹⁵⁾

MIGRÂNEA E TH X RISCO DE AVC

A prevalência da migrânea é maior na pré-menopausa, particularmente no período perimenopáusicos, que é um período em que ocorrem flutuações marcantes nos níveis de estrogênio circulante. Coincide também com o momento de maior intensidade dos sintomas vaso-

motores, que se constituem em uma das indicações primordiais da TH. Nesse aspecto, a TH contínua teria indicação para seu uso, pois, além de melhorar as ondas de calor, poderia reduzir as oscilações hormonais e melhorar as crises de migrânea. Entretanto, o controle da migrânea com TH permanece sendo um desafio, porque as pesquisas nessa linha ainda são insuficientes. Existem poucos estudos que analisam diretamente a relação entre mulheres portadoras de migrânea, usuárias de TH e risco de AVC.

Nas pacientes com MA visando diminuir o risco de AVC, a TH deve ser realizada por via transdérmica, com baixas doses de estrogênios e com estrogênios naturais.⁽¹⁵⁾ A paciente em uso de TH deve ser orientada para estar bem atenta se a MA ocorrer. Se essa condição persistir ou piorar, a TH deve ser descontinuada, pois poderá ocorrer ataque transitório isquêmico ou outros eventos semelhantes.⁽¹⁵⁾

Com relação à prescrição de tibolona, sabe-se que é um medicamento de segunda linha na TH.⁽¹¹⁾ Em um estudo randomizado prospectivo em mulheres com MO, foi prescrita tibolona, comparando-a com E₂ 1 mg/NETA 0,5 mg, uso oral, contínuo, sendo encontrado que a tibolona não afeta o número de dias da crise, mas reduz o número de horas, a intensidade da dor e a quantidade de analgésicos consumidos.⁽²³⁾ No entanto, a tibolona apresenta risco aumentado de AVC, por isso não deve ser recomendada na migrânea com aura.⁽²⁴⁾

Na TH, o uso de progestagênio é necessário para proteção endometrial, mas existem poucos estudos que avaliaram os efeitos tanto da P₄ quanto dos progestagênios sintéticos sobre a migrânea no climatério. Esses medicamentos podem interferir em alguns sintomas climatéricos, como fogachos e distúrbios do sono, quando usados em doses elevadas, mas podem desencadear outros sintomas, como a depressão e a retenção de água.^(25,26) Também, a P₄, por meio da ativação dos receptores GABA-A, apresenta efeitos sedativos.⁽²⁷⁾ Sendo assim, baseados na experiência clínica e nos efeitos centrais bem conhecidos da P₄ e seus metabólitos, alguns autores têm sugerido que a P₄ micronizada e a didrogesterona poderiam colaborar no tratamento da migrânea, embora não haja dados na literatura que deem suporte para essa recomendação.⁽¹¹⁾

Tabela 2. Contraceção em mulheres portadoras de migrânea

Cefaleia	COC		P		CVR		CIC	
	I	C	I	C	I	C	I	C
Cefaleia não migranosa	1	2	1	2	1	2	1	2
Migrânea sem aura								
<35 anos	2	3	2	3	2	3	2	3
≥35 anos	3	4	3	4	3	4	3	4
Migrânea com aura (qualquer idade)	4	4	4	4	4	4	4	4

COC: contraceptivo oral combinado; P: adesivo contraceptivo combinado; CVR: anel vaginal; CIC: contraceptivo injetável combinado.

Fonte: World Health Organization. Medical eligibility criteria for contraceptive use. 5th ed. Geneva: WHO; 2015.⁽²⁹⁾

Tabela 1. Drogas orais avaliadas para tratamento de migrânea crônica

Drogas	Evidência		Dose (mg/dia)
Neuromoduladores			
Topiramato	I	A	50-200
Valproato	II	B	500-2000
Gabapentina	II	B	900-1.800
Pregabalina	III	C	125-450
Zonisamida	III	C	50-200
Betabloqueadores			
Atenolol	III	C	50-200
Tricíclicos			
Amitriptilina	II	C	50-100
Bloqueadores do canal de cálcio			
Flunarizina	III	C	10
Miscelânea			
Tizanidina	II	B	2-4 mg (3x/dia)

Fonte: Modificada de Kowacs F, Roesler CA, Piovesan EJ, Sarmento EM, Campos HC, Maciel JA Jr, et al. Consensus of the Brazilian Headache Society on the treatment of chronic migraine. Arq Neuropsiquiatr. 2019;77(7):509-20.⁽²⁸⁾

Para as pacientes com contraindicações à TH, várias outras medicações podem ser indicadas para migrânea. Em uma publicação da Sociedade Brasileira de Cefaleia, podemos encontrar a lista dos medicamentos mais usados (Tabela 1).⁽²⁸⁾

MIGRÂNEA E ANTICONCEPÇÃO HORMONAL

Embora a TH possa ser usada em mulheres com diagnóstico de migrânea, a contracepção hormonal combinada oral está contraindicada naquelas com MA,^(11,15) devido ao risco de AVC.⁽¹⁵⁾

Na tabela 2,⁽²⁹⁾ encontram-se as recomendações da Organização Mundial da Saúde (OMS) sobre contracepção em mulheres com migrânea. Pode-se ver que naquelas com diagnóstico de MA, em qualquer idade, há contraindicação absoluta ao uso de métodos contracep-

tivos hormonais combinados, seja via oral, adesivo, anel vaginal ou injetável e, também, naquelas com MO com mais de 35 anos de idade.⁽²⁹⁾ No quadro 4 está descrita a proposta de TH para mulheres portadoras de MA e MO.

MacGregor⁽⁴⁾ recomenda as seguintes orientações para pacientes com queixas de sintomas vasomotores (SVs) e portadoras de migrânea:

1. A terapia estrogênica deve ser transdérmica, na menor dose eficaz para os SVs, em esquema contínuo;
2. Associar, se presente o útero, em esquema contínuo, progestagênio transdérmico (NETA) ou P₄ micronizada ou dispositivo intrauterino com levonorgestrel – DIU-LNG (sistema intrauterino – SIU);
3. Tibolona em dose de 2,5 mg/dia;
4. Na contraindicação de TH, recomenda-se ISRS ou ISRSN (escitalopram 10 a 20 mg/dia ou venlafaxina 37,5 a 150 mg/dia).⁽⁴⁾

CONSIDERAÇÕES FINAIS

As informações relatadas no texto acima constituem as

Quadro 4. Conduta em pacientes com migrânea*

A – MIGRÃNEA COM AURA (MA)
TH
<ul style="list-style-type: none"> • E₂ gel ou adesivo (via transdérmica, esquema contínuo, dose baixa) • Associado: didrogesteronona (VO, esquema contínuo) ou P₄ micronizada (VO ou vaginal, esquema contínuo) ou SIU • E₂/NETA adesivo (via transdérmica, esquema contínuo) • Se houver piora da migrânea: suspensão da TH • Retornos + frequentes à consulta
Terapia não hormonal (se contraindicação da TH)
<ul style="list-style-type: none"> • ISRS, ISRSN
Pacientes sem desejo de gravidez
<ul style="list-style-type: none"> • Anticoncepção: DIU de cobre, SIU, contraceptivo de progestagênio, condom
B – MIGRÃNEA SEM AURA (MO)
TH
<ul style="list-style-type: none"> • TH semelhante à conduta em pacientes com MA • Retornos + frequentes à consulta
Pacientes sem desejo de gravidez
<ul style="list-style-type: none"> • Anticoncepção: seguir orientações da OMS

*Conduta para pacientes com migrânea atendidas no ACLIM (Ambulatório de Climatério do Hospital das Clínicas, Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo – FMRP-USP).

TH: terapia hormonal; E₂: estradiol; VO: via oral; P₄: progesterona; SIU: sistema intrauterino; DIU: dispositivo intrauterino; OMS: Organização Mundial da Saúde; ISRS: inibidores seletivos da recaptação da serotonina; ISRSN: inibidores seletivos da recaptação da serotonina e noradrenalina.

bases para a conduta adotada, no Ambulatório de Climatério (ACLIM) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (FMRP-USP).

REFERÊNCIAS

1. Vetvik KG, MacGregor EA. Sex differences in the epidemiology, clinical features, and pathophysiology of migraine. *Lancet Neurol*. 2017;16(1):76-87. doi: 10.1016/S1474-4422(16)30293-9
2. Stewart WF, Wood C, Reed ML, Roy J, Lipton RB; AMPP Advisory Group. Cumulative lifetime migraine incidence in women and men. *Cephalalgia*. 2008;28(11):1170-8. doi: 10.1111/j.1468-2982.2008.01666.x
3. Victor TW, Hu X, Campbell JC, Buse DC, Lipton RB. Migraine prevalence by age and sex in the United States: a life-span study. *Cephalalgia*. 2010;30(9):1065-72. doi: 10.1177/0333102409355601
4. MacGregor EA. Migraine, menopause and hormone replacement therapy. *Post Reprod Health*. 2018;24(1):11-8. doi: 10.1177/2053369117731172
5. MacGregor EA. Perimenopausal migraine in women with vasomotor symptoms. *Maturitas*. 2012;71(1):79-82. doi: 10.1016/j.maturitas.2011.11.001
6. Makita K, Inagaki M, Kitamura S, Tatsuoka Y. Changes in migraine before and after menopause in Japanese climacteric women. *Cephalalgia*. 2017;37(11):1088-92. doi: 10.1177/0333102416653234
7. Ripa P, Ornello R, Degan D, Tiseo C, Stewart J, Pistoia F, et al. Migraine in menopausal women: a systematic review. *Int J Womens Health*. 2015;7:773-82. doi: 10.2147/IJWH.S70073
8. Kurth T, Chabriat H, Bousser MG. Migraine and stroke: a complex association with clinical implications. *Lancet Neurol*. 2012;11(1):92-100. doi: 10.1016/S1474-4422(11)70266-6
9. Lantz M, Sieurin J, Sjölander A, Waldenlind E, SjostrandSjöstrand C, Wirdefeldt K. Migraine and risk of stroke: a national population-based twin study. *Brain*. 2017;140(10):2653-62. doi: 10.1093/brain/awx223
10. MacGregor EA. Estrogen replacement and migraine. *Maturitas*. 2009;63(1):51-5. doi: 10.1016/j.maturitas.2009.03.016
11. Hipolito Rodrigues MA, Maitrot-Mantelet L, Plu-Bureau G, Gompel A. Migraine, hormones and the menopausal transition. *Climacteric*. 2018;21(3):256-66. doi: 10.1080/13697137.2018.1439914
12. Øie LR, Kurth T, Gulati S, Dodick DW. Migraine and risk of stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2020;91(6):593-604. doi: 10.1136/jnnp-2018-318254
13. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The international classification of headache disorders, 3rd edition (beta version). *Cephalalgia*. 2013;33(9):629-808. doi: 10.1177/0333102413485658
14. Dodick DW. Pearls: headache. *Semin Neurol*. 2010;30(1):74-81. doi: 10.1055/s-0029-1245000
15. Allais G, Chiarle G, Sinigaglia S, Airola G, Schiapparelli P, Benedetto C. Estrogen, migraine, and vascular risk. *Neurol Sci*. 2018;39 Suppl 1:S11-S20. doi: 10.1007/s10072-018-3333-2
16. Otlivanchik O, Liberman AL. Migraine as a stroke mimic and as a stroke chameleon. *Curr Pain Headache Rep*. 2019;23(9):63. doi: 10.1007/s11916-019-0801-1
17. Schürks M, Rist PM, Bigal ME, Buring JE, Lipton RB, Kurth T. Migraine and cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2009;339:b3914. doi: 10.1136/bmj.b3914
18. Bethea CL, Lu NZ, Gundlach C, Streicher JM. Diverse actions of ovarian steroids in the serotonin neural system. *Front Neuroendocrinol*. 2002;23(1):41-100. doi: 10.1006/frne.2001.0225
19. Chai NC, Peterlin BL, Calhoun AH. Migraine and estrogen. *Curr Opin Neurol*. 2014;27(3):315-24. doi: 10.1097/WCO.0000000000000091
20. Tassorelli C, Greco R, Allena M, Terreno E, Nappi RE. Transdermal hormonal therapy in perimenstrual migraine: why, when and how? *Curr Pain Headache Rep*. 2012;16(5):467-73. doi: 10.1007/s11916-012-0293-8

21. Facchinetti F, Nappi RE, Tirelli A, Polatti F, Nappi G, Sances G. Hormone supplementation differently effects migraine in postmenopausal women. *Headache*. 2002;42(9):924-9. doi: 10.1046/j.1526-4610.2002.02215.x
22. Nappi RE, Cagnacci A, Granella F, Piccinini F, Polatti F, Facchinetti F. Course of primary headaches during hormone replacement therapy. *Maturitas*. 2001;38(2):157-63. doi: 10.1016/s0378-5122(00)00215-2
23. Nappi RE, Sances G, Sommacal A, Detaddei S, Facchinetti F, Cristina S, et al. Different effects of tibolone and low-dose EPT in the management of postmenopausal women with primary headaches. *Menopause*. 2006;13(5):818-25. doi: 10.1097/01.gme.0000227399.53192.f5
24. Cummings RS, Ettinger B, Delmas PD, Kenemans P, Stathopoulos V, Verweij P, et al. The effects of tibolone in older postmenopausal women. *N Engl J Med*. 2008;359(7):697-708. doi: 10.1056/NEJMoa0800743
25. Caufriez A, Leproult R, L'Hermite-Balériaux M, Kerkhofs M, Copinschi G. Progesterone prevents sleep disturbances and modulates GH, TSH, and melatonin secretion in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96:E614-23. doi: 10.1210/jc.2010-2558
26. Hitchcock CL, Prior JC. Oral micronized progesterone for vasomotor symptoms – a placebo-controlled randomized trial in healthy postmenopausal women. *Menopause*. 2012;19(8):886-93. doi: 10.1097/gme.0b013e318247f07a
27. Gruber CJ, Huber JC. Differential effects of progestins on the brain. *Maturitas*. 2003;46 Suppl 1:S71-5. doi: 10.1016/j.maturitas.2003.09.021
28. Kowacs F, Roesler CA, Piovesan EJ, Sarmiento EM, Campos HC, Maciel JA Jr, et al. Consensus of the Brazilian Headache Society on the treatment of chronic migraine. *Arq Neuropsiquiatr*. 2019;77(7):509-20. doi: 10.1590/0004-282X20190078
29. World Health Organization. Medical eligibility criteria for contraceptive use. 5th ed. Geneva: WHO; 2015.