

# Cefaléia e Terapia de Reposição Hormonal

Carla Schultze<sup>1</sup>

Renata Maria Lima de Carvalho<sup>2</sup>

Deusvenir de Souza Carvalho<sup>3</sup>

---

## RESUMO

Nos países ocidentais, mais de 30% da população feminina está na pós-menopausa. Aproximadamente 30% dessas mulheres sofrem de sintomas clínicos típicos do climatério, tais como distúrbios vasomotores, associados com “ondas de calor”, sudorese noturna, insônia, alterações no humor, irritabilidade, tendência à depressão, necessitando de tratamento médico. A terapia de reposição hormonal (TRH) abole sintomas específicos da menopausa em mais de 90% das pacientes. Sintomas inespecíficos, como cefaléias, respondem à TRH e ao tratamento com placebo igualmente bem. Neste trabalho, descreveremos tendências na prevalência de cefaléias em mulheres recebendo terapia de reposição hormonal (TRH), as recomendações para prevenir ou melhorar os quadros de cefaléia e ainda os indícios de cefaléias como contra-indicações para a TRH. A revisão bibliográfica dos últimos oito anos, sobre literatura científica pertinente, permitiu concluir que as cefaléias e enxaquecas são uma contra-indicação relativa ao uso de TRH; a via transdérmica parece ser mais aceita por pacientes que já apresentavam crises de enxaqueca antes da terapia; não é fato comprovado que a TRH por si só cause enxaquecas; as enxaquecas não são constituídas de sintomas específicos da menopausa e podem estar relacionadas a várias outras causas; a relação risco/benefício favorece o uso de TRH.

**Unitermos:** Cefaléia, enxaquecas, terapia de reposição hormonal.

---

## Introdução

As informações dos trabalhos de Evans *et al.*<sup>1</sup> e de Breckwoldt *et al.*<sup>2</sup> permitem expor o que se segue. A terapia de reposição hormonal (TRH) é freqüentemente prescrita a mulheres em todo o mundo, especialmente àquelas na pós-menopausa. Embora muitos benefícios bem estabelecidos sejam derivados dessa terapia, freqüentemente surgem vários problemas comuns e questões relacionadas a este tratamento.

Por definição, menopausa significa o último período menstrual, na vida de uma mulher, dependente da função ovariana. A vida útil dos ovários é determinada por fatores genéticos e pelo número de folículos primordiais. Durante a vida fetal, os ovários contêm aproximadamente sete milhões de

folículos primordiais. Imediatamente antes do nascimento, esse número começa a declinar rapidamente e mesmo durante a infância, quando os ovários são endocrinologicamente não produtivos, a regressão dos folículos continua. Defeitos no cromossomo X ou sua ausência são associados a uma regressão acelerada, resultando em menopausa prematura. Normalmente, a menopausa pode ser esperada por volta dos 52 anos de idade. Devido à contínua regressão, o ovário torna-se atrófico, sendo incapaz de maturar folículos e, conseqüentemente, secretar estradiol. Apenas uma pequena quantidade de androstenodiona é produzida e secretada pelas células intersticiais ovarianas. A androstenodiona pode ser aromatizada na estrona, pelos tecidos periféricos, da qual somente uma pequena quantidade pode ser posteriormente convertida a estradiol. Comparada à

---

<sup>1</sup> Médica Pós-graduanda do Departamento de Farmacologia da Escola Paulista de Medicina – Unifesp.

<sup>2</sup> Médica Residente da Disciplina de Neurologia do Departamento de Neurologia e Neurocirurgia da Escola Paulista de Medicina – Unifesp.

<sup>3</sup> Professor-adjunto e Chefe do Setor de Investigação e Tratamento das Cefaléias da Disciplina de Neurologia, do Departamento de Neurologia e Neurocirurgia da Escola Paulista de Medicina – Unifesp.

fase pré-menopausa, a taxa de estradiol altera-se após a menopausa em favor da estrona. A produção diminuída de estradiol e progesterona resulta em desinibição das funções hipotalâmicas e pituitárias. O ovário atrófico é incapaz de suprimir a secreção pituitária de hormônio folículo estimulante (FSH). Devido a este fato, a secreção de FSH após a menopausa é maior que a secreção de hormônio luteinizante (LH), resultando em concentrações periféricas maiores de FSH. O estado de menopausa pode ser definido como hipogonadismo hipergonadotrópico, em virtude da falência ovariana primária.

Em aproximadamente 35% de todas as mulheres, os sintomas climatéricos da menopausa são ausentes; em outras 35%, os sintomas clínicos são reconhecidos, mas toleráveis. Nas trinta por cento restantes, os sintomas clínicos prejudicam o bem-estar, necessitando de tratamento médico; entretanto, o risco cardiovascular e o de osteoporose, devido à deficiência estrogênica, devem ser considerados para todas as mulheres. Alguns dos sintomas, como os vasomotores, podem persistir por mais de 5 anos em 25% das mulheres climatéricas e durar o resto da vida em uma pequena minoria.

Em mulheres na pós-menopausa, a terapia de reposição hormonal é recomendada para prevenção e tratamento de osteoporose e para melhora da função cardiovascular, pela diminuição dos riscos de infarto do miocárdio. A terapia de reposição estrogênica pode melhorar a elasticidade dos tecidos vaginal, perineal e periuretral, além da melhora dos sintomas de secura vaginal e incontinência urinária. Essa terapia é usada também para aliviar os sintomas vasomotores e alterações de humor, associados à diminuição dos níveis hormonais durante a menopausa.

A menos que o útero tenha sido removido cirurgicamente, a TRH deve incluir um composto progestogênico para evitar o desenvolvimento de hiperplasia endometrial e o carcinoma endometrial. Entretanto, esses compostos progestogênicos não são recomendados para mulheres cujo útero tenha sido removido.

A TRH deve ser recomendada a mulheres na pós-menopausa, interessadas e com espontânea vontade em recebê-la ou ainda em mulheres na pré-menopausa. A TRH deve ser instituída após uma completa anamnese médica, constituída de revisão do histórico médico, exame físico, incluindo exames das mamas, da pelve e de Papanicolaou, além de um mapeamento mamográfico (se não tiver sido realizado no ano anterior), para investigar algum carcinoma de mama oculto. Os hábitos de vida da paciente, tais como tabagismo, ingestão de bebidas alcoólicas, regimes

alimentares, prática de exercícios, devem ser pesquisados (dando atenção importante à ingestão de cálcio). Análises laboratoriais, como testes de função hepática e níveis séricos de lipídios, podem ser realizadas. Os riscos potenciais, os benefícios, as alternativas e as escolhas de regimes de tratamento devem ser discutidos com a paciente antes do início da terapia<sup>1</sup>.

Em geral, a TRH ideal é aquela cuja dosagem mínima de estrógeno efetivamente retarde a perda óssea, diminua os fatores de riscos cardiovasculares, melhore os sintomas vasomotores e trate os sintomas da atrofia geniturinária. A dose ideal de progesterona é aquela que protege adequadamente o endométrio da hiperplasia e carcinomas, sem causar os efeitos negativos dos progestogênios nos lipídios séricos. Os efeitos colaterais progestacionais, como depressão, ganho de peso e irritabilidade, são minimizados com o tempo de uso.

As preparações de estrógeno e progesterona podem ser administradas em vários regimes. As formas mais comumente prescritas são “combinada-contínua” e “combinada-cíclica”. A primeira terapia tem duas vantagens distintas: maior aderência ao tratamento (as pacientes acham mais fácil seguir o esquema de 2 pílulas/dia) e o potencial de escapes de sangramento vaginal é menor com o passar do tempo.

As formas farmacêuticas existentes são pílulas de administração por via oral (VO), emplastos de administração transdérmica e cremes de aplicação vaginal. A administração transdérmica possui vantagens em relação às outras duas vias: efeito mínimo de primeira passagem pelo fígado; não há relato de efeitos adversos como trombozes; essa forma mimetiza a função ovariana melhor do que a por VO; é mais bem tolerada em pacientes com náuseas ou cefaléias ocasionais do tipo enxaqueca.

### Endocrinologia do ciclo menstrual

O trabalho de Silberstein e Merriam<sup>3</sup> mostra os aspectos neuroendocrinológicos do ciclo menstrual. A duração média do ciclo menstrual é de 28 dias, com uma variação de 25 a 32 dias. A maior variabilidade na duração do ciclo ocorre nos anos que seguem o início da menarca e aos que precedem a menopausa. O funcionamento ovariano normal requer a atividade coordenada de alguns órgãos e hormônios. Os hormônios sexuais são esteróides sintetizados em uma seqüência de etapas enzimáticas que fazem um rearranjo nos grupos laterais do núcleo esteróide. A progesterona é o precursor de ambos

hormônios sexuais masculinos (androgênio) e femininos (estrogênio). Como são compostos relacionados, possuem alguma afinidade cruzada pelo receptor. A progesterona possui algumas propriedades androgênicas e alguns esteróides sintéticos e drogas, como a medroxiprogesterona e o danazol, possuem atividade hormonal mista. As duas camadas celulares do folículo ovariano dividem a responsabilidade pela esteroideogênese. A camada externa – teca – responde ao hormônio luteinizante (LH) e realiza, a partir do colesterol, a síntese da progesterona e dos androgênios. A camada interna – granulosa – responde ao hormônio folículo estimulante (FSH) e aromatiza os androgênios a estrogênios. O ovário também produz as glicoproteínas, a inibina (produzida na granulosa e células lúteas pelo estímulo do FSH, porém, em contrapartida, sua ação é inibir seletivamente a secreção pituitária do FSH) e a ativina (que estimula a liberação pituitária do FSH – ação oposta a inibina). No ciclo ocorrem, então, as oscilações hormonais, pico de LH, ovulação, etc. A cratera do folículo ovulado e a granulosa remanescente organizam no corpo lúteo, uma glândula evanescente que secreta progesterona por cerca de 2 semanas e regride.

**Ação da progesterona:** no hipotálamo reduz progressivamente a frequência do pulso do fator liberador de gonadotrofinas (GnRH), aumenta o “set point” de temperatura em meio grau Celcius e no útero causa a secreção de muco pelo endométrio, proteínas específicas e substâncias vasoativas. A queda da progesterona leva ao espasmo arterial e sangramento. As substâncias vasoativas incluem peptídeos e prostaglandinas.

**Ação do estrogênio:** agindo no hipotálamo, hipófise, glândulas mamárias, útero e vagina, afeta a continência urinária, absorção de nutrientes e metabolismo geral, metabolismo mineral ósseo, pressão arterial e função cardiovascular, cognição e memória, organização e expressão dos ritmos diários e progressão das doenças relacionadas com a idade.

#### **Mecanismo de ação central do estrogênio:**

a) Ligação em receptores no cérebro responsável pelo comportamento reprodutivo e liberação de gonadotrofinas. Ativa receptores intracelulares de alta afinidade que são submetidos a um processo chamado “shuttling” nucleocitoplásmico, nos quais os receptores saem do núcleo celular porém são rapidamente puxados de volta em um processo dependente de energia. O receptor de estrogênio (RE) quando ativado é um fator de transcrição. Na ausência da ligação hormonal, o RE é um complexo oligomérico complexo contendo uma proteína “heats-

hock”, hsp 90. Após a ligação com o estrogênio, o RE faz difusão da hsp 90, dimeriza e liga-se com alta afinidade aos genes responsivos ao estrogênio. Isto resulta em transcrição por duas funções de ativação transcricionais: TAF-1 e TAF-2. Eles também modulam a expressão gênica e síntese de uma nova proteína no cérebro;

b) Ligação em membranas neuronais – os sistemas efetores que transduzem o sinal das interações membrana-esteróides incluem receptores de neurotransmissores, mecanismos de liberação e canais iônicos. O estradiol possui rápidos efeitos nos potenciais de membranas dos neurônios pré-opticos e septais, provavelmente através de sítios receptores em membranas neuronais. O estradiol muda a permeabilidade para o potássio nos neurônios pós-sinápticos da amígdala medial. O estrogênio aumenta o número de receptores de progesterona e muscarínicos, modula receptores da serotonina, 5-HT1, 5-HT2 e beta adrenérgicos. O tratamento crônico com estrogênio diminui a sensibilidade do receptor 5-HT1 na rafe pré-sinápticamente e melhora no hipocampo pós-sinápticamente. Estas ações aumentam a transmissão serotoninérgica. A queda do estrogênio aumenta o número de receptores dopaminérgicos. O estrogênio também afeta o sistema nervoso periférico (SNP), aumentando o local do campo receptivo dos mecanoreceptores trigeminais em ratos.

**Mecanismo de ação central da progesterona:** alguns metabólitos da progesterona e derivados são neuroesteróides que possuem potentes interações com os receptores GABA. A progesterona estimula a liberação de dopamina do tecido estriado e de GnRH do hipotálamo, modula os efeitos do estrogênio nos receptores da serotonina, 5-HT1 e 5-HT2. Talvez atue nos receptores benzodiazepínicos (BZD). Muitos acreditam que os sintomas da síndrome de tensão pré-menstrual (TPM) estejam relacionados com alterações da progesterona na fase lútea tardia, porém mais provavelmente representam um distúrbio autônomo cíclico que é sinalizado pelo ciclo menstrual, porém não pode dele ser dissociado. Alternativamente, sintomas podem ser desencadeados pelos eventos hormonais que ocorrem antes da fase lútea tardia, consistentes com relatos de supressão da ovulação com análogos do GnRH que, geralmente, diminuem os sintomas da TPM.

O estrógeno e a progesterona possuem efeitos nos neurônios serotoninérgicos centrais e opióides, modulando ambos a atividade neuronal e a densidade de receptores. O desencadeante primário da cefaléia associado à menstruação parece ser a retirada do

estrogênio, mais que a manutenção de sustentados níveis altos ou baixos. Contudo, alterações nos níveis sustentados, como gravidez (aumento) e menopausa (diminuição), parecem afetar as cefaléias. Cefaléias ocorrendo com TPM parecem ser centralmente geradas, envolvendo o ritmo que é parte essencial dos neurônios do sistema nervoso central (SNC), incluindo talvez sistemas serotoninérgicos moduladores da dor.

### Evidências clínicas

A eficácia da TRH em vários sintomas da menopausa foi demonstrada em um estudo cruzado duplo-cego controlado por placebo. Os sintomas como ondas de calor, insônia, cefaléias e melancolia foram pontuados e monitorizados. A partir desses dados, tornou-se evidente que os sintomas específicos de menopausa respondem bem à TRH. Os compostos estrogênicos são claramente mais eficazes que o placebo; a melhora dos sintomas foi de 80% a 95%. Neste estudo, sintomas não-específicos, como cefaléias, entretanto, responderam igualmente bem ao placebo e à TRH<sup>2</sup>.

De acordo com uma revisão sobre a TRH e seus possíveis efeitos colaterais e contra-indicações, realizada por Evans *et al.*<sup>1</sup>, concluiu-se que as cefaléias do tipo enxaqueca são uma contra-indicação relativa ao uso de TRH (Quadro 1). Para pacientes em que os benefícios da TRH ultrapassam os riscos de exacerbação de enxaqueca, a TRH pode ser tentada. Normalmente, as pacientes toleram os emplastos transdérmicos melhor que os medicamentos por VO, talvez porque produzam níveis séricos de estrógeno mais constantes. Se novos episódios de cefaléias se desenvolverem durante a TRH, outras possíveis causas de cefaléia devem também ser consideradas.

Outro estudo, realizado na Grã-Bretanha por Moorhead *et al.*<sup>5</sup>, mostrou várias características de

mulheres recebendo TRH e de outras não recebendo, entre estas, efeitos colaterais relatados e contra-indicações. Os autores concluíram que o aumento nas cefaléias e enxaquecas foi associado ao uso de TRH.

Um estudo realizado na Itália<sup>6</sup> procurou identificar as causas da má aderência ao tratamento da TRH. Foram avaliadas 200 mulheres na menopausa com útero intacto e observados os resultados da TRH após 3, 6 e 12 meses de tratamento. As causas da interrupção do tratamento foram retenção de água e/ou aumento de peso (20%), mamas doloridas (12%), cefaléias (7%), sangramento vaginal (22%), medo de câncer, etc. (54%).

Foi realizada uma consulta a três médicos ginecologistas ingleses<sup>7</sup> sobre suas condutas em relação a uma paciente verídica, com o seguinte histórico: paciente com 48 anos de idade relatando ondas de calor e alterações de humor, histórico de asma para a qual utilizava beclometasona inalatória e salbutamol. Recebera TRH por 2 anos. Após um episódio de enxaqueca hemiplérgica, seu médico a alertou para descontinuar o uso da TRH. Suas ondas de calor não a deixavam dormir e a paciente estava desesperada por ajuda. O que fariam os três médicos neste caso?

Dra. Jean Coope relatou o seguinte: outras possíveis causas de seus sintomas deveriam ser investigadas, como ansiedade, trabalho em lugares quentes, uso de outros medicamentos etc. O *status* da menopausa e a densidade óssea atual deveriam ser avaliados. Após a avaliação de todos esses fatores, a médica iria retomar a TRH a esta paciente, mantendo uma supervisão por 3 meses, com medidas mensais de peso e pressão arterial, e iria interromper o tratamento novamente se a paciente tivesse outro ataque de enxaqueca.

Dra. Helen McEwan sugeriu o seguinte: voltar à TRH, porém pela via transdérmica, que evita a

**Quadro 1** Usos não contraceptivos de estrógenos: contra-indicações absolutas e relativas (Greendale & Judd, 1993)<sup>4</sup>

Absolutas	Relativas #
Sangramento vaginal não diagnosticado	Endometriose
Suspeita de câncer de mama	Histórico de colelitíase
Suspeita de câncer endometrial	Histórico de enxaquecas
Trombose ativa venosa	Hipertrigliceridemia
Histórico de câncer de mama*	Histórico de trombose relacionada à gravidez
Histórico de câncer endometrial*	Histórico de trombose relacionada ao uso de contraceptivos orais
Melanoma maligno*	Doenças hepáticas

\* Frequentemente sob debate. Algumas mulheres com essas condições, que desejam muito receber a terapia de reposição hormonal, estão sendo tratadas.

# As pacientes devem ser especificamente orientadas sobre as conseqüências negativas da reposição estrogênica, em caso de alguma contra-indicação estar presente.

primeira passagem pelo fígado, ou uma preparação oral combinada, por um período experimental de 3 meses. As cefaléias do tipo enxaqueca ocorrem mais particularmente na fase progestacional. O uso de emplastos transdérmicos é mais eficaz em mulheres que tinham enxaquecas na fase pré-menopausa. Porém, se esta paciente tiver outra crise de enxaqueca, terá a desvantagem de ser mais demorada a retirada do estrógeno. Como essa paciente tem histórico de asma e usa corticosteróides, tem maior risco de osteoporose, portanto, deveria receber TRH a longo prazo. A relação risco-benefício neste caso parece favorecer o uso de TRH.

Por último, Dr. Tony Parsons relatou que iria encorajar a paciente a retomar a TRH, monitorizando-a de perto. Se ela apresentasse outra crise de enxaqueca, o médico iria consultar a opinião de um neurologista em vez de interromper de imediato a TRH. Desta vez, a recomendação seria dos emplastos transdérmicos, que minimizam as doses de progesterona e seus efeitos colaterais, como enxaquecas.

### Benefícios e riscos da TRH

Os dados de recente publicação<sup>8</sup> permitiram fazer as considerações a seguir.

A privação do estradiol aumenta, na população feminina, a prevalência de osteoporose e de doença cardiovascular, particularmente a isquemia miocárdica. A terapia só com estrogênio deve ser dada a mulheres hysterectomizadas.

O que está faltando deve ser repostado (?)

**Estrogênio:** muitas mulheres sentem sintomas desconfortáveis quando estes atingem valores extremos durante a menstruação e o pico ovulatório, porém poucas se queixam quando os níveis plasmáticos permanecem na média dos níveis da fase folicular (entre 60 a 150 pg/ml). Após a menopausa, os níveis permanecem consistentemente menores do que 40 pg/ml. Entretanto, é variável de acordo com a produção em outros locais. A terapia com estradiol visa a restaurar os níveis plasmáticos para mais de 80 pg/ml.

**Progesterona:** os baixos valores plasmáticos da fase lútea precoce são suficientes para suprimir os receptores de estradiol nas glândulas endometriais, bloquear a mitose e parar a proliferação endometrial, que é o objetivo da substituição hormonal pós-menopausa.

#### Benefícios:

a) Melhoram os sintomas menopáusicos, como sangramento, mastodinia, instabilidade no humor e

leucorréia. Entretanto, vale ressaltar que esses sintomas podem ser semelhantes aos pré-menstruais e ocorrer em muitas mulheres que usam estrogênio ou estrogênio-progestogênio.

- b) Reduzem a perda óssea a curto prazo e risco de fratura a longo prazo, são parcialmente relacionados com aumento na densidade óssea e mais devidos à melhora na estrutura óssea. Reduzem o risco de fratura no quadril, coluna e punho em 30% a 70% das usuárias habituais de altas doses. No passado, nunca usuárias tiveram similar baixo risco de fratura, mesmo 5 a 10 anos após a interrupção da TRH.
- c) Aumento no colesterol (HDL) e triglicerídios. Referem-se ao aumento de colesterol livre, fosfolípidos e triglicerídios dentro das partículas de HDL; a redução rápida na LDL, porém, com a taxa de apoproteína B para LDL aumentada, cria pequenas e mais densas partículas, que teoricamente são mais aterogênicas.
- d) A tendência média nas usuárias de estrogênios orais é para ativação da coagulação completa ou parcialmente contrabalanceada pela ativação da fibrinólise, com uma resultante variável de risco trombótico aumentado. A administração não oral induz a efeitos favoráveis nos fatores de coagulação, contudo a eficácia ótima no balanço hemostático é obtida apenas quando o estradiol atinge concentrações similares às da fase média folicular.
- e) Espessamento da íntima-média da artéria – não há estudos válidos.
- f) Restabelecem a resposta vasoativa à isquemia, ao esforço e ao frio. Parecem estar pelo menos parcialmente relacionados com a atividade do óxido nítrico (ON). Ambos, vasodilatação e níveis plasmáticos de ON, são correlacionados com os níveis circulantes de estrogênios. O acetato de medroxiprogesterona (MPA) e noretisterona (NTA) inibem os efeitos vasodilatadores dos estrogênios.
- g) TRH pode retardar o início e diminuir o risco de doença de Alzheimer e melhorar a cognição, porém este efeito é controverso.

#### Riscos:

- a) Risco de câncer de endométrio aumenta 1,6 a 2 vezes em 25% das mulheres que usam menos de 10 dias progestogênio.
- b) Dados sugerem que mais de 10 dias por mês de progesterona devem ser protetores do câncer de mama em mulheres tratadas com estradiol, mas

isso não deve acontecer em mulheres tratadas com estrona. Não sabemos se o risco pode ser previsto e o tratamento individualizado, monitorizado de acordo com alterações na densidade mamária. Mulheres que possuem câncer de mama diagnosticado, enquanto em TRH, tendem a ter melhor prognóstico, especialmente quando estão usando estrogênios em oposição aos progestogênios. Estas observações parecem sugerir algum grau de proteção e excluem um efeito estimulante danoso da progesterona em células malignas.

- c) Riscos cardiovasculares não foram mais confirmados e, mesmo assim, é difícil que a TRH continue sendo recomendada como tratamento de primeira linha, uma vez que aumento do risco de trombose, trombo-embolismo pulmonar, episódios isquêmicos transitórios e acidente vascular cerebral foi observado em apenas um estudo.

### Enxaqueca, menopausa e TRH

O trabalho de Silberstein e de Lignières<sup>9</sup> enfoca as particularidades na enxaqueca.

A idade média da menopausa é de 51 a 52 anos, com variação de 40 a 60 anos. O tempo de menopausa ocorre 2 anos antes nas mulheres tabagistas. Os níveis de estrogênios caem 6 a 12 meses antes da menopausa. A maior prevalência da enxaqueca é dos 20 aos 40 anos. O estradiol está mais implicado no mecanismo da enxaqueca e a mulher portadora de enxaqueca com aura e fumante não deve usar contraceptivo hormonal.

Moduladores do receptor de estrogênio seletivo são uma nova classe de drogas que diferem entre si e dos estrogênios clássicos. O raloxifeno possui efeitos no osso e no metabolismo lipídico, semelhantes ao estrogênio, porém nenhum efeito na mama ou no útero. Está associado com trombose venosa. O tamoxifeno possui também esses efeitos no útero, porém não na mama. Em ensaios clínicos, não houve aumento do relato de enxaqueca ou cefaléia em mulheres recebendo raloxifeno comparado ao daquelas recebendo placebo ou TRH. De fato, a incidência de cefaléia foi estatisticamente menor em mulheres recebendo 60 mg de raloxifeno que placebo, devendo, portanto, ser a droga de escolha para mulheres que não podem tolerar estrogênio.

Apesar de a prevalência da enxaqueca diminuir com o avançar da idade, ela pode tanto regredir ou piorar na menopausa. Menopausa cirúrgica geralmente resulta em uma piora na enxaqueca. Outros estudos mostraram que histerectomia ou oofe-

rectomia não é um tratamento efetivo para enxaqueca, em qualquer idade. A TRH com estrogênio (e progestogênio) pode exacerbar a enxaqueca, e sozinho ou com testosterona pode aliviá-la. Isto foi confirmado em um, mas não em outro estudo duplo-cego. O uso de drogas para o tratamento da enxaqueca por mulheres menopausadas, as quais não necessitam de reposição de estrogênio, deve ser guiado pelos seus *status* cardíaco e renal. Casos refratários devem ser tratados com reposição hormonal.

O manuseio da cefaléia pode ser difícil em mulheres que requerem reposição hormonal para os sintomas de menopausa, mas que desenvolvem cefaléia como resultado da terapia. Algumas estratégias empíricas podem ser utilizadas, como reduzir a dose do estrogênio ou mudar o tipo de estrogênio, de um conjugado para estradiol puro para etinil-estradiol ou estrona pura, com isso, reduzindo significativamente a cefaléia. Mudança de administração, de interrompida para contínua, pode ser muito efetiva se a cefaléia está associada com a queda do estrogênio. Técnicas devem ser combinadas. Estrogênios parenterais, com ou sem hormônios adjuntos, podem ser efetivos, como a adição de androgênios (testosterona). O selo (*patch*) cutâneo de estradiol determina uma taxa fisiológica de estradiol. A estrona e uma concentração adequada de estrogênio foram associadas a menos cefaléias como efeitos colaterais; contudo, isso não foi provado em um estudo controlado. O raloxifeno pode também ser usado se uma mulher requer, mas não pode tolerar estrogênios não seletivos.

### Conclusões

As cefaléias e enxaquecas são uma contra-indicação relativa ao uso de TRH.

A via transdérmica parece ser mais aceita por pacientes que já apresentavam crises de enxaquecas antes da terapia.

Não é fato comprovado que a TRH por si só cause enxaquecas.

As enxaquecas não constituem sintomas específicos da menopausa e podem estar relacionadas a várias outras causas.

A relação risco-benefício favorece o uso de TRH.

### SUMMARY

#### Headache and hormone replacement therapy

In occidental countries, more than 30% of the female population are in the postmenopausal period.

Approximately 30% of these women suffer from typical clinical symptoms from the climacterium, such as vasomotor symptoms, related to “hot flushes”, nocturnal sweating, restlessness, mood alteration, irritability and tendencies to depression, requiring medical treatment. The hormone replacement therapy (HRT) abolishes specific symptoms from menopause in more than 90% of the patients. Unspecific symptoms, such as headaches, answer to HRT as well as to placebo. The goals from this work were: to describe tendencies in prevalence of headaches in women receiving HRT; to describe recommendations to prevent or improve the episodes of headaches and also to describe indications of headaches being a contraindication to HRT. The method used for this work was the bibliographic review on scientific literature related to the topic from the last eight years. As discussion, we concluded that headaches and migraines are relative contraindications to HRT; the transdermic pathway seems to be more acceptable from patients who have had migraine crises before the hormone therapy; it is not a proved fact that HRT for itself causes migraines; migraines do not constitute specific symptoms from menopause and can be related to many other causes; the relation risk/benefit supports the use of HRT.

#### Keywords

Headache, migraines, hormone replacement therapy.

#### Referências

1. Evans MP, Fleming KC, Evans JM. Hormone replacement therapy: management of common problems. *Mayo Clin Proc*, 70:800-5, 1995.
2. Breckwoldt M, Keck C, Karck U. Benefits and risks of hormone replacement therapy (HRT). *J Steroid Biochem Mol Biol*, 53:205-8, 1995.
3. Silberstein SD & Merriam GR. Physiology of the menstrual cycle. *Cephalalgia*, 20:148-54, 2000.
4. Greendale GA & Judd HL. The menopause: health implications and clinical management. *J Am Geriatr Soc*, 41:426-36, 1993.
5. Moorhead T, Hannaford P, Warskyj M. Prevalence and characteristics associated with use of hormone replacement therapy in Britain. *Br J Obstet Gynaecol*, 104:290-7, 1997.
6. Porzio G, Patacchiola F, Toro G, Moscarini M. Terapia ormonale sostitutiva in menopausa: incremento della compliance. *Minerva Ginecol*, 49:515-9, 1997.
7. Coope J, McEwan H, Parsons T. A contraindication to HRT. *The Practitioner*, 237:93-8, 1993.
8. De Lignières B & MacGregor EA. Risks and benefits of hormone replacement therapy. *Cephalalgia*, 20:164-9, 2000.
9. Silberstein SD & De Lignières B. Migraine, menopause and hormonal replacement therapy. *Cephalalgia*, 20:214-21, 2000.

---

#### Endereço para correspondência:

Deusvenir de Souza Carvalho  
Disciplina de Neurologia  
Rua Pedro de Toledo, 650  
Ed. Jairo Ramos – 2º andar, sala 48  
CEP 04039-002 – São Paulo, SP  
E-mail: deusveni@provida.org.br