



# REVISTA BRASILEIRA DE ANESTESIOLOGIA

Publicação Oficial da Sociedade Brasileira de Anestesiologia  
[www.sba.com.br](http://www.sba.com.br)



## INFORMAÇÕES CLÍNICAS

# Tratamento do estado de mal-enxaquecoso pela anestesia geral: relato de caso

Artur Udelsmann<sup>a,\*</sup>, Priscila Saccomani<sup>b</sup>, Elisabeth Dreyer<sup>c</sup>  
e Alberto Luiz Cunha da Costa<sup>d</sup>

<sup>a</sup> Departamento de Anestesiologia, Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas, Campinas, SP, Brasil

<sup>b</sup> Serviço de Anestesia, Hospital das Clínicas, Universidade Estadual de Campinas, Campinas, SP, Brasil

<sup>c</sup> Hospital das Clínicas, Universidade Estadual de Campinas, Campinas, SP, Brasil

<sup>d</sup> Ambulatório de Cefaleia, Hospital das Clínicas, Universidade Estadual de Campinas, Campinas, SP, Brasil

Recebido em 31 de julho de 2013; aceito em 9 de setembro de 2013

Disponível na Internet em 12 de novembro de 2013

### PALAVRAS-CHAVE

Transtorno de  
enxaqueca;  
Terapia combinada;  
Anestesia geral

### Resumo

**Justificativa e objetivos:** O estado de mal-enxaquecoso é complicação da migrânea caracterizada por cefaleia severa por mais de 72 horas não responsiva à terapêutica com risco de AVC e suicídio. Pesquisas no tratamento se direcionam às drogas que estimulam receptores GABA; propofol e isoflurano atuam nos sub-receptores GABA<sub>A</sub> e teoricamente poderiam ser interessantes. O primeiro já foi objeto de pesquisas na migrânea severa. Opioides são empregados em dor, seu uso crônico nas cefaleias é discutível, mas são empregados nos casos agudos. O objetivo é apresentar caso de estado de mal-enxaquecoso refratário em que se optou para quebrar o ciclo álgico por uma anestesia geral.

**Relato de caso:** Paciente do sexo feminino com 50 anos em estado de mal-enxaquecoso havia cinco dias com passagens anteriores por serviço de urgências, medicada por via parenteral com vários agentes sem resultado. Sem comorbidades, desidratada, descrevia sua dor como “muito superior a 10” na ENV. Após consulta à literatura, face à gravidade aparente do quadro, optou-se pela feitura de uma anestesia geral; a indução foi com fentanil, propofol, vecurônio e manutenção com isoflurano e propofol por duas horas. No fim, na RPA, no primeiro contato classificou sua dor com ENV 3, teve alta após cinco horas com ENV 2. Ulteriormente retomou seu tratamento preventivo.

**Conclusão:** O mal-enxaquecoso é uma complicação rara incapacitante e anestésicos têm sido objeto de pesquisas no tratamento; a opção por uma anestesia geral com agentes que estimulam os receptores GABA, propofol e isoflurano, aliados ao fentanil, mostrou-se eficaz e deve incentivar pesquisas.

© 2013 Sociedade Brasileira de Anestesiologia. Publicado por Elsevier Editora Ltda. Todos os direitos reservados.

\* Autor para correspondência.

E-mail: [au1849@gmail.com](mailto:au1849@gmail.com) (A. Udelsmann).

**KEYWORDS**

Migraine disorder;  
 Combined therapy;  
 General anesthesia

**Treatment of status migrainosus by general anesthesia: a case report****Abstract**

*Background and objectives:* The status migrainosus is a complication of migraine characterized by severe headache for more than 72 h that did not respond to treatment, with risk of stroke and suicide. Researches on treatment are directed to drugs that stimulate GABA receptors; propofol and isoflurane act on sub-GABA<sub>A</sub> receptors and theoretically could be interesting. The first has been the subject of research in severe migraine. Opioids are employed in pain, and its use in chronic headache is debatable, but these agents are employed in acute cases. The goal is to present a case of refractory status migrainosus in that we decided to break the pain cycle by general anesthesia.

*Case report:* Female patient, aged 50 years, with status migrainosus, in the last five days with visits to the emergency department, medicated parenterally with various agents without result. Without comorbidities, dehydrated, described her pain as "well over 10" in Visual Numeric Scale (VNS). After consulting the literature, and given the apparent severity of the condition, we opted for a general anesthesia: induction with fentanyl, propofol, and vecuronium and maintenance with isoflurane and propofol for two hours. Following the treatment, in the postanesthetic recuperation (PAR), the patient related her pain as VNS 3, and was released after five hours with VNS 2. Subsequently, her preventive treatment was resumed.

*Conclusion:* Status migrainosus is a rare disabling complication and anesthetics have been the subject of research in its treatment; the option for general anesthesia with agents that stimulate GABA receptors, propofol and isoflurane, in association with fentanyl, proved effective and should encourage new research.

© 2013 Sociedade Brasileira de Anestesiologia. Published by Elsevier Editora Ltda. All rights reserved.

**Introdução**

O estado de mal-enxaquecoso é, segundo a Sociedade Internacional de Cefaleias, uma complicação severa da migrânea caracterizada por crises álgicas incapacitantes, perdura por períodos superiores a 72 horas e apresenta-se de maneira contínua sem remissão e não responsiva aos tratamentos habituais.<sup>1</sup> Trata-se de patologia rara, mas sempre uma emergência, um desafio àqueles que fazem seu atendimento; o risco de um acidente vascular cerebral e tentativas de suicídio fazem parte das complicações descritas na literatura<sup>2,3</sup> e devem ser considerados. A fisiopatologia responsável por esse tipo de evolução ainda é motivo de muitos debates<sup>4,5</sup> e face ao comum fracasso da terapêutica usual nessas circunstâncias, várias abordagens nas crises de migrânea severa com drogas anestésicas já foram feitas, desde anestésicos locais por via endovenosa<sup>6</sup> a uso de opioides,<sup>7,8</sup> passando por agentes hipnóticos, como o propofol.<sup>9-11</sup> Esse último demonstrou resultados bastante interessantes e sua ação se faria por interação com os receptores centrais GABA,<sup>9</sup> com um mecanismo similar ao de outros agentes anestésicos, inclusive inalatórios como o isoflurano,<sup>9,12,13</sup> não necessariamente nos mesmos subtipos de receptores. Por essa razão, outras drogas com mecanismo de ação semelhantes nesses receptores tiveram também pesquisas incentivadas para o tratamento da migrânea.<sup>9</sup> As doses de propofol propostas na literatura<sup>10,11</sup> foram, algumas delas, superiores àquelas empregadas em anestesia geral e, embora intermitentes, levaram à perda da consciência e depressão respiratória e atingiram<sup>11</sup> um BIS de 40. Face a essas premissas da literatura, descrevemos um caso em que foi feita com sucesso uma anestesia geral

para tentar abortar uma crise de estado de mal-enxaquecoso severa e que durava já havia cinco dias, após fracasso de várias tentativas com a terapêutica de primeira linha.

**Relato de caso**

Tratava-se de paciente do sexo feminino de 50 anos, 1,75 m de altura e 70 kg, com antecedentes de migrânea desde a adolescência, com crises de frequência muito variável, sem outras comorbidades. Já tinha feito vários tratamentos irregularmente e na ocasião estava em uso de amitriptilina 25 mg à noite e atenolol 50 mg de manhã, preventivamente. Por ocasião de crises, fazia uso de triptanos e nesse atendimento havia a suspeita de abuso dessa última medicação. Na ocasião ela se encontrava em crise havia cinco dias, não responsiva a todas as tentativas de tratamento, teve várias passagens em serviço de urgências, com uso por via endovenosa de dipirona 1 g, dexametasona 4 e 8 mg, clorpromazina 25 mg, haloperidol 5 mg, cetoprofeno 100 mg, meperidina 30 e 40 mg, lidocaína 100 mg, valproato de sódio 100 mg, além de antieméticos, alguns desses mais de uma vez, todos sem resultado satisfatório; estava sem se alimentar havia três dias, não apresentava vômitos, mas tinha náuseas e fotofobia, estava desidratada e descrevia sua dor, com dificuldade, como "muito superior" a 10 na escala numérica visual (ENV)! Consultado membro do Ambulatório de Dor da instituição na procura de uma solução, foi feita pesquisa bibliográfica e encontrado o uso do propofol, opioides na enxaqueca refratária e semelhanças de ação da primeira droga com anestésicos inalatórios. Face ao fracasso das terapêuticas anteriores, à descrição na

literatura das drogas, das doses e dos procedimentos, que na visão de um anesthesiologista, configuravam abordagem que praticamente era uma anestesia, até com perda de consciência e obstrução de via aérea, e que foram feitos em sala de indução de anestesia ou unidade de recuperação anestésica com toda monitoração disponível e habitual em anestesia,<sup>8,9</sup> foi cogitada a realização de uma anestesia geral como tentativa última de interromper o quadro algico. Após prudente esclarecimento da paciente, certificado o jejum, obtido seu consentimento, foi ela examinada clinicamente e constatou-se pressão arterial de 150x90 mmHg, frequência cardíaca de 104 bpm e nada mais digno de nota. Levada ao centro cirúrgico, foi instalada monitoração com eletrocardioscopia similar a DII, oximetria de pulso e pressão arterial não invasiva. Feita indução da anestesia com 200 ug de fentanil, 150 mg de propofol e 7 mg de vecurônio, após ventilação sob máscara com O<sub>2</sub> a 100%, foi ela intubada e submetida a ventilação controlada mecânica mantendo saturação sempre superior a 98% e capnometria com valores entre 34 e 36 mmHg. A manutenção da anestesia foi feita com isoflurano 0,5% em oxigênio a 40% e infusão contínua de propofol 1 mg.Kg-1.h durante duas horas. Manteve-se estável hemodinamicamente durante todo esse período. Após foi descurarizada, despertada, extubada e levada à sala de recuperação pós-anestésica. Assim que o primeiro contato foi possível, descreveu considerável melhoria e quantificou em 3 sua cefaleia na escala numérica visual de dor. Teve alta após cinco horas. Antes ingeriu água, permaneceu sem náusea classificou sua dor como ENV = 2. Uma semana após em consulta, a paciente informou que seu quadro de cefaleia havia se estabilizado até aquela data conforme padrões anteriores à crise de mal-enxaquecoso, o que permitiu a reintrodução da medicação preventiva habitual por seu médico especialista.

## Discussão

A enxaqueca tem uma prevalência estimada em 15% na população geral,<sup>14</sup> desses 1,4% a 2,2% se apresentam sob a forma de enxaqueca crônica,<sup>15</sup> que, na idade adulta, atinge duas vezes mais pacientes do sexo feminino.<sup>16</sup> O tratamento da enxaqueca visa ao alívio dos sintomas por meio da administração de analgésicos, anti-inflamatórios não esteroides, alcaloides de ergot, triptanos, antieméticos e opioides. A terapia preventiva faz uso frequente de beta-bloqueadores, antidepressivos e antiepiléticos, mas um certo número de pacientes é refratário e constitui um grande desafio. Por ocasião das crises, a absorção da medicação administrada pela via oral fica afetada<sup>11</sup> e a via parenteral é preferida. O status enxaquecoso é uma complicação da sua evolução e, embora considerado rara, estudo prospectivo<sup>17</sup> de 2006 mostrou que cerca de 20% dos pacientes portadores de enxaqueca crônica, em algum momento, experimentaram dor por períodos superiores a 72 horas. Modificações da neurotransmissão ocorrem na crise de enxaqueca e estudos mostraram que esses pacientes têm uma alteração do metabolismo da serotonina (5-HT). Potentes agonistas dos receptores 5-HT com atividade anti-enxaquecosa têm seus efeitos explicados pela redução da inflamação vasogênica e, parcialmente, por efeitos vasoconstritores nas meninges pela estimulação vascular de receptores 5-HT<sub>11</sub>. Já em 1985 foi demonstrado que

o GABA exerceria um controle inibitório sobre neurônios serotoninérgicos<sup>18</sup> e que medicações eficazes no combate à enxaqueca têm seus efeitos mediados pelo agonismo dos receptores GABA<sub>A</sub>, aumento do GABA no cérebro e redução da frequência de estímulos das células serotoninérgicas da rafe dorsal.<sup>19</sup> Desde 1996, com o trabalho de Cutrer e Moskowitz,<sup>20</sup> sabe-se que a perspectiva de novas drogas para o tratamento da enxaqueca estava no estudo de agentes com alta afinidade pelo receptor GABA<sub>A</sub> e seus sites de modulação. Face à dificuldade de debelar a dor nos quadros severos, talvez a primeira ideia do uso de anestésicos tenha surgido em 1999 com o trabalho de Ponnudurai et al.,<sup>21</sup> que observaram um efeito protetor do hipnótico propofol contra as cefaleias pós-operatórias num determinado grupo de pacientes. Desde então, várias investigações com o uso de agentes anestésicos têm sido feitas. O propofol é um agente hipnótico de uso em anestesia, tem propriedades antieméticas e já foi demonstrada sua eficácia nos casos de enxaqueca severa. Ele agiria por meio de sua atividade agonista nas subunidades  $\beta 1$  dos receptores GABA<sub>A</sub> ativando canais de cloro e inibindo a transmissão sináptica.<sup>11</sup> Opioides são agentes que proporcionam alívio da dor, largamente empregados em anestesia e frequentemente em muitas patologias algicas. Não é se se estranhar, então, seu uso nas migrêneas refratárias. Seu emprego contínuo é, no entanto, motivo de controvérsias. Alguns autores em 74% dos casos não encontraram melhoria significativa no longo prazo,<sup>22</sup> enquanto outros enfatizam seu benefício,<sup>7,8</sup> sendo a metadona a droga mais usada nessas circunstâncias. O sub-receptor GABA<sub>A</sub> é um importante alvo dos agentes anestésicos inalatórios<sup>12</sup> e tanto esses como os agentes intravenosos os estimulam<sup>23,24</sup> num mecanismo semelhante àquele das drogas atualmente pesquisadas para o tratamento das migrêneas, o que justifica essa menção na literatura<sup>9</sup> e o interesse neste caso. A anestesia geral com propofol, fentanil e isoflurano foi uma opção extrema num caso extremo sem solução já havia vários dias, teve fundamento em conhecimentos da literatura e deverá ser investigada mais profundamente para conclusões mais definitivas. Com esse objetivo o protocolo feito foi ulteriormente apresentado à Comissão de Ética em Pesquisa da instituição e aprovado.

## Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

## Referências

1. International Headache Society. The International Classification of Headache Disorders. Cephalalgia. 2004;suppl 1:1-150.
2. Alhazzani A, Goddeau RP. Migraine and stroke: a continuum association in adults. Headache. 2013;53:1023-7.
3. Lipton R, Peterson E, Welch KMA. Migraine headache and suicide attempt. Headache. 2012;52:723-31.
4. Mechtler LL, Kang M, Mogensen K, et al. Efficacy of intravenous levetiracetam in the treatment of status migrainosus. Headache. 2008;48 suppl 1:S45-6.
5. Gentile S, Rainero I, Daniele D, Binello E, Valfrè W, Pinessi L. Reversible MRI abnormalities in a patient with recurrent status migrainosus. Cephalalgia. 2009;29:687-90.
6. Hand PJ, Stark RJ. Intravenous lignocaine for severe chronic daily headache. Med J Aust. 2000;172:157-9.

7. Rothrock JF. Treatment-refractory migraine: the case for opioid therapy. *Headache*. 2008;48:850–4.
8. Headache Toolbox (editorial) – Opioid therapy for migraine. *Headache*. 2007;47:1371–2.
9. Krusz JC, Scott V, Belanger J. Intravenous propofol: unique effectiveness in treating intractable migraine. *Headache*. 2000;40:224–30.
10. Mendes PM, Silberstein SD, Young WB, Rozen TD, Paolone MF. Intravenous propofol in the treatment of refractory headache. *Headache*. 2002;42:638–41.
11. Drumond-Levis J, Scher C. Propofol: a new strategy for refractory headache. *Pain Med*. 2002;3:366–9.
12. Hall AC, Lieb WR, Franks NP. Stereoselective and non-stereoselective actions of isoflurane on the GABAA receptor. *Br J Pharmacol*. 1994;112:906–10.
13. Vahle-Hinz C, Detsch O, Siemers M, et al. Local GABA(A) receptor blockade reverses isoflurane's suppressive effects on thalamic neurons in vivo. *AnesthAnalg*. 2001;92:1578–84.
14. Vos T, Flaxman AD, Naghavi M, et al. Years lived with disability (YLDs) for 1160 sequelae of 289 diseases and injuries 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2012;380:2163–96.
15. Natoli JL, Manack A, Dean B, et al. Global prevalence of chronic migraine: a systematic review. *Cephalalgia*. 2010;30:599–609.
16. Nappi RE, Sances G, Detaddei S, et al. Hormonal management of migraine at menopause. *Menopause*. 2009;15:82–6.
17. Pryse-Phillips W, Aubé M, Bailey P, et al. A clinical study of migraine evolution. *Headache*. 2006;46:1480–6.
18. Nishikawa T, Scatton B. Inhibitory influence of GABA on central serotonergic transmission. Involvement of the habenulo-raphé pathways in the GABAergic inhibition of ascending cerebral serotonergic neurons. *Brain Res*. 1985;331:91–103.
19. Mathew NT, Kailasam J, Meadors L, et al. Intravenous valproate sodium (depacon) aborts migraine rapidly: a preliminar report. *Headache*. 2000;40:720–3.
20. Cutrer FM, Moskowitz MA. Wolf Award 1996. The actions of valproate and neurosteroids in a model of trigeminal pain. *Headache*. 1996;36:579–85.
21. Ponnudurai RN, Nguyen KO, Liu PL. Protective effect of propofol-based general anesthesia against postoperative headache in caffeine-consuming patients. *Am J Pain Med*. 1999;9:4–7.
22. Saper JR, Lake 3rd AE, Hamel RL, et al. Daily scheduled opioids for intractable head pain: long-term observations of a treatment program. *Neurology*. 2004;62:1687–94.
23. Krasowski MD, Koltchine VV, et al. Propofol and other intravenous anesthetics have sites of action on the gamma-aminobutyric acid type A receptor distinct from that for isoflurane. *MolPharmacol*. 1998;53:530–8.
24. Olsen RW, Li GD. GABA(A) receptors as molecular targets of general anesthetics: identification of binding sites provides clues to allosteric modulation. *Can J Anaesth*. 2011;58:206–15.