RMMG
Revista Médica de Minas Gerais

Artigo Original

Migrânea e migrânea "occipital" - Terapia preventiva

Migraine and migraine "occipital" - Prevent therapy

Raul Conde[1], Valéria Sieiro Conde Corrêa[2], Joanna Conde Maynié[3]

RESUMO

Introdução: Migrânea é, de acordo com a Organização Mundial de Saúde, a 19ª moléstia que mais incapacita o ser humano, sendo desencadeada por vários fatores, com prevalência de 15% no Brasil, e representa 55% das consultas neurológicas. **Métodos:** Estudo longitudinal prospectivo de coorte desenvolvido durante 3 anos e 7 meses em pacientes com diagnóstico de migrânea, com ou sem aura, em Posto de Saúde Pública de Araxá - MG, utilizando-se o extrato hidroalcoólico de *Lippia alba* (quimiotipo geraniol-carvenona) preventivo de migrânea. **Resultados:** Das 8.140 primeiras consultas realizadas nesse período, 545 dos indivíduos (6,7%) apresentaram migrânea, sendo 84% em mulheres. A média de idade foi de 37,02 anos. A sintomatologia neurológica foi destaque em 13,9% dos pacientes e 3,7% dos avaliados pensaram em suicídio. A resposta positiva ao tratamento foi observada em 62,5% dos pacientes e em 37,5% o resultado foi parcial, com redução da intensidade, duração e frequência da dor em mais de 60% dos casos. **Conclusão:** Além de seu baixo custo e nenhum efeito adverso, o uso do extrato hidroalcoólico de *Lippia alba* mostrou-se útil no tratamento preventivo de migrânea. Propõe-se a designação "migrânea occipital" devido aos sintomas particulares e principalmente a participação da artéria occipital durante as crises, afastando a menção da ação dos nervos occipitais.

Palavras-chave: Lippia. Transtornos de Enxaqueca; Fitoterapia.

[1] Graduação em Medicina e Medicina Veterinária/UFMG, Médico na Unidade de Saúde Região Leste, Araxá, MG, Brasil.

[2] Mestrado Biotecnologia/ Universidade de Ribeirão Preto, Pesquisadora e Colaboradora, Araxá, MG, Brasil.

[3] Graduação Ciências Biológicas/ Uniaraxá, Araxá, MG, Brasil.

Instituição:

UNILESTE - Unidade de Saúde Setor Leste

Araxá, MG - Brasil.

*** Autor Correspondente:**

Raul Conde

E-mail: vcondes@gmail.com

Recebido em: 24/09/2015.

Aprovado em: 06/01/2017.

DOI: http://dx.doi.org/10.5935/2238-3182.20170078

Rev Med Minas Gerais 2017; 27:e-1914

ABSTRACT

Introduction: Migraine is the 19th disease that more incapacity the human being according World Health Organization (WHO), trigged by several factors with an amount of 15% in Brazil which represents 55% of neurological appointments. **Methods:** A prospective longitudinal study of the cohort developed in 3 years and 7 months in patients diagnosed with migraine, with or without aura, in public health agencies in Araxá, using the Lippia alba hydroalcoholic as a preventive from migraine. **Results:** Among the first 8.140 appointments in this period, 545 of them (6.7%) presented migraine, in which 84% was female and 16% male. The average age was of 37.02. The research showed that 13.9% had featured neurological symptoms and 3.7% from them had suicidal thoughts. 62.5% had positive response with the treatment and in 37.5% there was a partial result with the reduction of intensity, duration and pain relief in more than 60% of the patients. **Conclusion:** The use of Lippia alba hydroalcoholic extract is useful in migraine preventing treatment besides its low cost and no adverse effect. It is also proposed here the term "migranea occipital" due to the particular symptoms and mainly the occipital artery participation during the crisis, away from the occipital nerves.

Keywords: Lippia; Migraine Disorders; Phytotherapy.

INTRODUÇÃO

Migrânea é descrita em 2011 pela Organização Mundial de Saúde (OMS)[1] como a 19ª moléstia que mais incapacita o ser humano. No Brasil sua prevalência é de cerca de 15% da população e representa 55% das consultas neurológicas.[2] A sua fisiopatologia não é suficientemente esclarecida, acreditando-se que a depressão alastrante possa, em parte, ser a origem da patologia[3] desencadeada por vários fatores, como sol, menstruação, alimentos variados, odores, fumaças entre outras.[4,5]

É doença neurovascular caracterizada por episódios de cefaleia, leve, moderada ou intensa; com ou sem aura, unilateral, pulsátil, embaçamento da visão, fonofobia e fotofobia; com ou sem vertigem subjetiva; acompanhada ou não de náuseas, vômitos, urgência miccional e ou exoneração intestinal e, em vários casos, de dor pungente occipital homolateral ao tossir ou espirrar. A combinação destes sintomas é suficiente para estabelecer o seu diagnóstico.[6] São usados analgésicos para abolir ou mitigar o episódio migrânico, como também os derivados do ergot e triptanos com certa cautela pela enérgica vasoconstrição coronariana.[7]

A OMS tem incentivado o uso de plantas medicinais para a abordagem farmacológica das doenças;[8] sendo o Programa Nacional Brasileiro de Plantas Medicinais o instrumento de estímulo ao estudo da biodiversidade das florestas brasileiras, a identificação de plantas medicinais capazes de ajudarem ao tratamento de diversas entidades nosológicas e seu acesso e disponibilidade para a população brasileira.[9] O fitocomplexo apresenta efeitos combinados em vários sítios com menos efeitos adversos do que os produtos sintetizados.[10]

Várias plantas foram testadas como preventivas dos episódios migrânicos, sem surtirem o objetivo desejado. O impacto danoso pelas crises de migrânea na atividade humana é incalculável.[11-13]

A Lippia alba (Mill) N.E. Brown, planta originária da América do Sul, é utilizada popularmente desde 1882,[14] com DL-50 460 mg/kg, para a espécie humana,[15-17] com propriedades analgésica, anti-inflamatória, anticonvulsivante e miorrelaxante.[15]

A origem deste experimento parte do fato de um dos autores ser portador há vários anos de crises migranosas esporádicas no início e transformada há mais ou menos 15 anos, e de ter usado o extrato hidroalcoólico de *Lippia alba* como preventivo da migrânea, com resultados excepcionais, e considerando ser um caso índice de boa resposta, o seu uso foi estendido, casuisticamente, e sob autorização de pacientes migranosos, que também revelaram resultados satisfatórios.[18] Este fato permitiu decidir continuar as observações sobre o uso farmacológico de *Lippia alba* em nova modalidade de migrânea.

CASUÍSTICA E MÉTODOS

Foi realizado estudo longitudinal prospectivo de coorte iniciado em 03/01/2011 e terminado em 31/07/2014 em pacientes com diagnóstico de migrânea, com ou sem aura, em unidade Básica de Saúde de Araxá, Minas Gerais. O diagnóstico de migrânea foi feito em bases clínicas de acordo com critérios validados internacionalmente.[6,19]

O extrato hidroalcoólico de *Lippia alba foi* utilizado na dosagem de 1-1,5 gota/kg do peso corporal, ministrado 2 vezes/dia. O quimiotipo de *Lippia alba* utilizado, cujo *voucher* está depositado no herbário da Reserva Ecocerrado Brasil com número referência HREB 245, foi o que apresentou, como componentes majoritários, o geranial (24,6%) e a carvona (20,9 %).[18,20-22]

Todos os pacientes foram catalogados em ficha individual, arquivada, constando autorização, idade, peso corporal, sintomas, desencadeantes das crises, frequência, duração, intensidade da dor, utilizando-se escala visual analógica (EVA) de 0-10 e tempo do início das crises e época da transformação das crises esporádicas em mais frequentes. Foi solicitado aos pacientes anotarem a evolução dos sintomas após o início do tratamento e examinados após 30 dias do início do tratamento.

RESULTADOS

Características do migranoso e dados coletados

Os resultados desta observação referem-se a 8.140 primeiras consultas, com pacientes variando de 11 a 86 anos de idade, com idade média de 37,02 anos, perfazendo o total de 545 migranosos (6,7%), sendo 458 femininos (84,04%) e 87 masculinos (15,96%) (Tabela 1). O tempo médio de duração da migrânea esporádica em 328 casos foi de 15,64 anos e após transformação em que as crises tornaram-se frequentes foi de 41,25 meses, ou seja, média de 1,37 crise/dia. O tempo médio entre a consulta e o primeiro retorno foi de 14,53 dias (Tabela 2).

Tabela 1. Características do migranoso (idade entre 11 e 86 anos; média 37,02 anos).

Características Clínicas	Número Pacientes Avaliados	Número Pacientes	
		Absoluto	%
Diagnosticado com migrânea em primeira consulta	8.140	545	6,7
Gênero feminino	545	458	84
Gênero masculino	545	87	16
Pacientes que optaram por outro tratamento	545	217	39,8
Pacientes que seguiram o tratamento fitoterápico	328	88	26,8
Pacientes que pensaram em suicídio	545	20	3,7
Pacientes com sintomas neurológicos de destaque	545	76	13,9
Mulheres com crises às menstruações	458	58	12,7
Fase de crises esporádicas	545	482	88,44
Fase de crises sem transformação	545	53	11,56
Migrânea em salva	545	12	2,2
Migrânea "occipital", migrânea proposta pelo autor	88	66	75

Tabela 2. Itens coletados nas consultas.

Características Clínicas	Tempo	Número Pacientes Avaliados
Duração da doença esporádica	15,6 anos	482
Duração das crises transformadas	41,25 meses	328
Tempo médio entre a primeira consulta e o retorno	14,53 dias	88
Tempo médio de resposta ao tratamento	23,8 dias	88
Média de crises após o tratamento	11,6 dias	33

Pensamento suicida e opção de tratamento

Fato relevante foi o pensamento suicida de 20 pacientes (3,67%) e, destes, dois tentaram suicídio no auge da crise dolorosa (10%) (Tabela 1). Do total de 545 casos, 217 (39,82%) optaram por tratamento consensual. Aos restantes 328 (60,18%) foi prescrito o extrato hidroalcoólico de *Lippia alba* na dose de 1-1,5 gota/kg de peso corporal, com máximo de 120 gotas/dia a pacientes obesos. Do total de 328 pacientes, somente 88 (26,82%) retornaram uma ou mais vezes (Tabela 1).

Sintomatologia neurológica de destaque e dor occipital ao tossir ou espirrar

Do total de 545 casos, parestesia do membro superior homolateral à crise migranosa foi constatada em 76 casos, ou seja, 13,94% (Tabela 1) apresentando diferença em torno de 30mmHg a menos na tensão arterial e de pulsação radial imperceptível, do lado comprometido, podendo afetar todo hemicorpo homolateral. Em 25,66% (Tabela 3) dos casos investigados, dentre 304 pacientes que acusaram escotomas cintilantes e ondulantes (como ondas gelatinosas no campo visual lateral homolateral), com hemianopsia homolateral e dor occipital pungente ao tossir ou espirrar, houve resposta parcial ao uso do extrato hidroalcoólico de *Lippia Alba*; e de 88 pacientes com dor occipital ao tossir ou espirrar, 66 responderam ao tratamento (75%) (Tabela 1).

Tabela 3. Relação entre Escotomas Cintilantes e "Ondulantes" & Dor Pungente.

	Nº de Pacientes Avaliados	Com Dor Occipital	%	Sem Dor Occipital	%
Escotomas cintilantes e "ondulantes"	304	78	25,66	32	10,53
Escotomas "ondulantes"	304	14	4,61	5	1,64
Escotomas cintilantes	304	47	15,46	35	11,51
Sem escotomas cintilantes e ondulantes	304	40	13,16	53	17,43

Avaliação dos pacientes após tratamento com *Lippia alba*

Do total de 88 pacientes que retornaram, 55 casos não mais apresentaram migrânea; o restante, 33 pacientes, apresentou resposta parcial ao uso de *Lippia alba* (Tabela 4).

Tabela 4. Avaliação dos pacientes após tratamento com *Lippia alba*.

Pacientes com resultado	Pacientes Avaliados	Nº de Pacientes	%
Efetivo	88	55	62,5%
Parcial	88	33	37,5%

Avaliação da Intensidade, Frequência e Duração da dor antes e após o tratamento com *Lippia alba*

O resultado foi a redução da intensidade média da dor de 8,6 para 4,1 (EVA), isto é, 107,65% (Figura 1); com a frequência média das crises reduzida de 11,5 dias para 6,8 dias (Figura 3), ou seja, 69,11%; e, redução da duração de 87,7 para 31 horas por semana (Figura 2). Em três casos, diagnosticados como "migrânea occipital", foi constatada redução da frequência e intensidade da dor, o que será tratado como estudo de caso.

Tempo da ação da *Lippia alba* e sintomatologia após o tratamento

Em todos os casos a sintomatologia comum à migrânea desapareceu definitivamente nos primeiros dias de tratamento, permanecendo a dor nos casos de efeito parcial com o uso do extrato hidroalcoólico de *Lippia alba*.

"Migrânea Occipital" - Estudo de Caso

Esta modalidade de migrânea foi caracterizada pelo uso de *Lippia Alba* como preventivo de migrânea.[23] Em três casos (incluindo a do autor) de efeito parcial que apresentaram dor occipital pungente ao tossir ou espirrar, houve redução após o tratamento no que se refere à intensidade da dor de 7,9 (EVA) para 1,6 (EVA) (Figura 4); duração de 15,8 para 7,7 horas (Figura 5) e frequência de 3,60 para 2,88 crises/semana (Figura 6), com total desaparecimento da sintomatologia própria de migrânea, exceto a dor.

DISCUSSÃO

Nos Estados Unidos da América mais de 17% das mulheres e 6% dos homens sofreram pelo menos uma crise de migrânea no último ano e prevalência estimada em

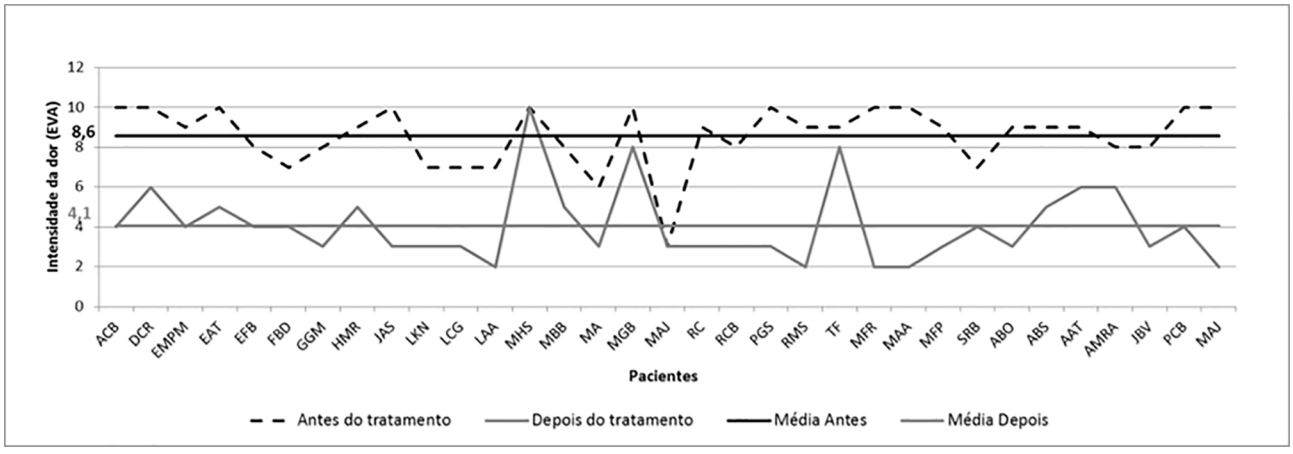


Figura 1: Redução da intensidade média da dor de 8,6 para 4,1 (EVA), isto é, 107,65%.

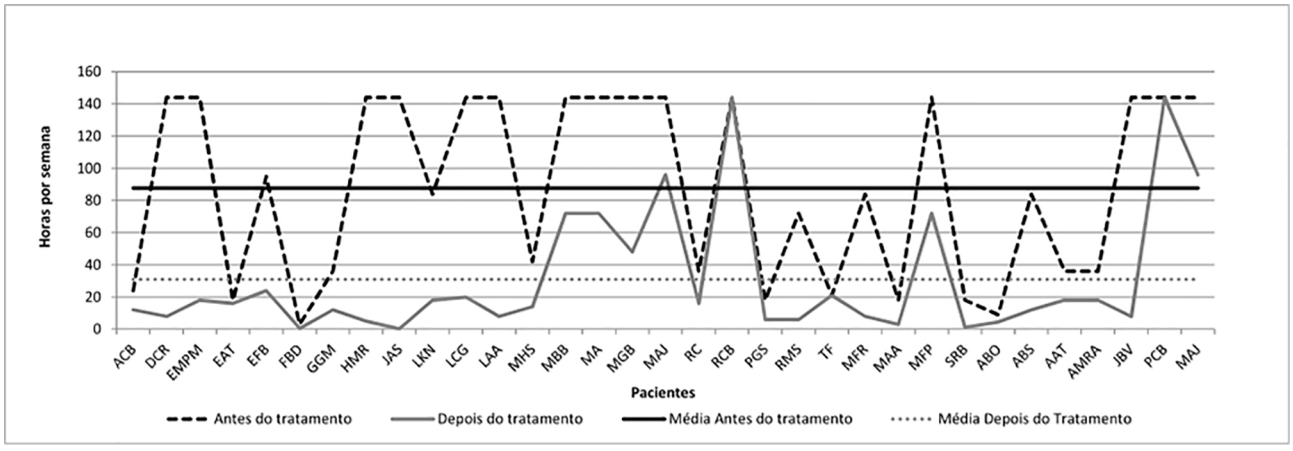


Figura 2: A duração reduziu de 87,7 para 31 horas por semana.

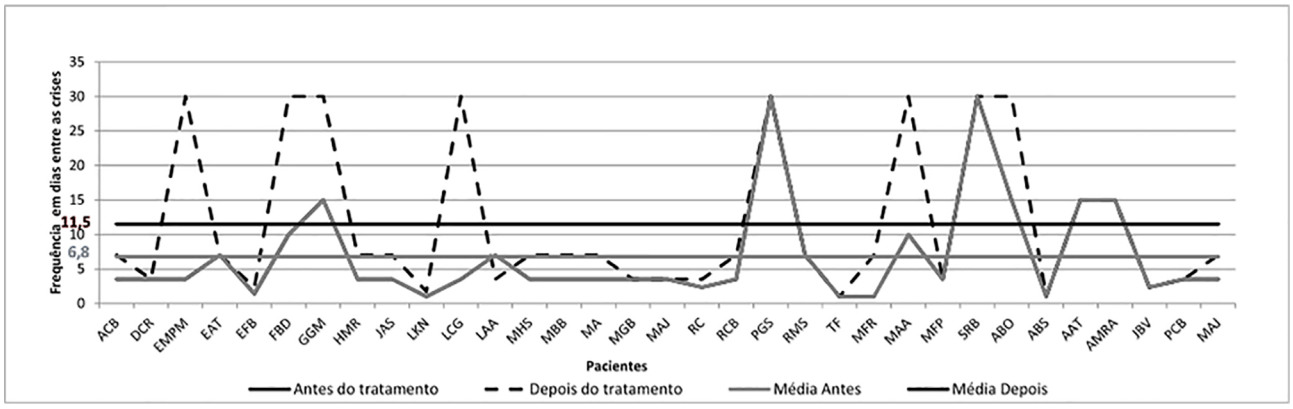


Figura 3: A frequência média das crises foi reduzida de 11,5 dias para 6,8 dias, ou seja, 69,11%.

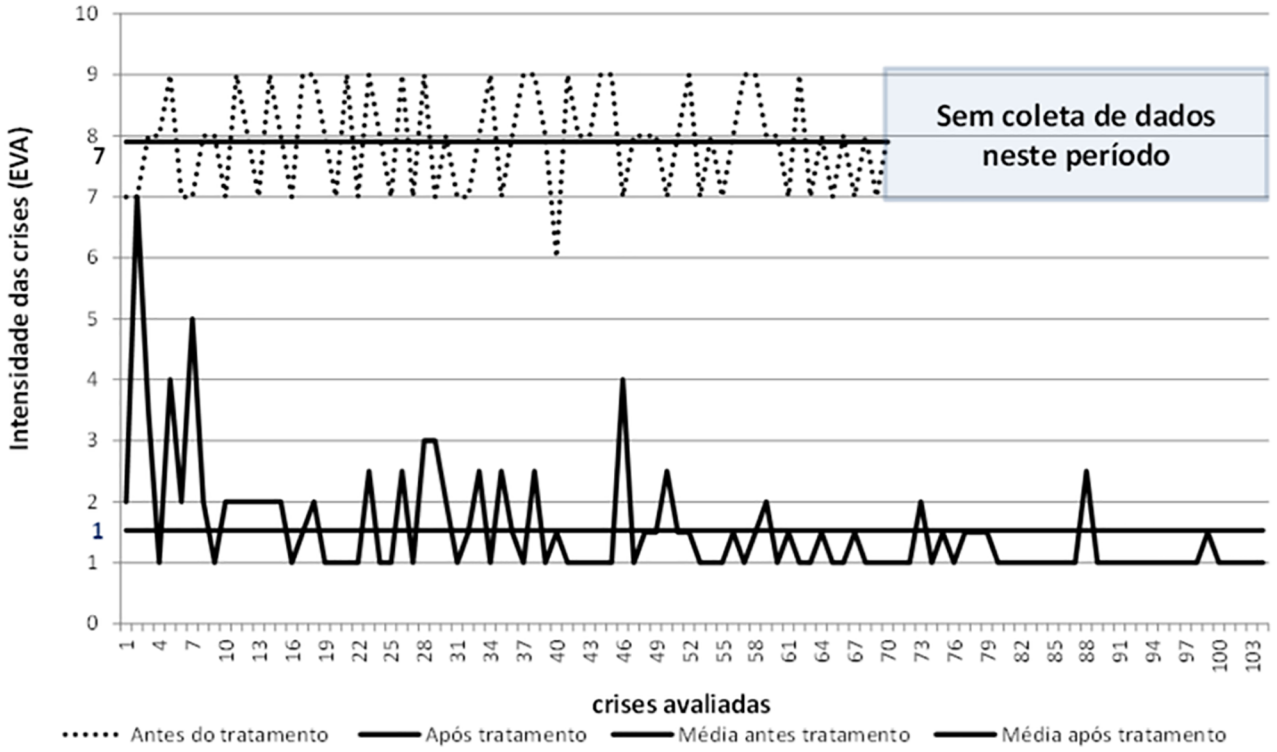


Figura 4: Em três casos de efeito parcial que apresentaram dor occipital pungente ao tossir ou espirrar, incluindo o do próprio autor houve uma redução após o tratamento no que se refere à intensidade da dor de 7,9 (EVA) para 1,6 (EVA).

12% da população, sendo 18 a 20% nas mulheres, 4 a 6% nos homens e 4 a 8% nas crianças, provocando impacto significativo na economia e no bem-estar social de inúmeras pessoas e nações em todo o mundo.[23,24]

A ocorrência da enfermidade em populações diferentes varia de 5% a 16%,[25] confirmando os resultados obtidos de 6,7% na população investigada neste trabalho.

Observa-se ainda a relação da enxaqueca com a fibromialgia, depressão, utilização de drogas ilícitas, atentados suicidas e síndrome do pânico.[26] Fato relevante durante o presente estudo foi a presença de ideação suicida em 20 pacientes (3,67%) e, destes, dois tentaram suicídio no auge da crise dolorosa (10%), associando-se com a cartilha antisuicídio do CFM/AMB.

O envolvimento de inervação das regiões parietal e occipital pelo nervo C_2 explica a dor migranosa[27] contrariamente interpretado no presente trabalho, em vista do comprometimento claro da artéria occipital, como já relatado, assim como os ramos auriculares posterior e parietal da artéria temporal superficial.

Observou-se neste trabalho que a duração da dor era de 3 a 72 horas antes do tratamento, com média de 87,7 horas de dor por semana. Após o tratamento com *Lippia alba*, 62,5% dos pacientes não mais apresentaram migrânea e os 37,5% que tiveram resultado parcial apresentaram a média de duração de dor de 31 horas por semana.

Do total de 545 casos, foi constatada parestesia do membro superior homolateral à crise migranosa em 76 casos, ou seja, 13,94%, com diferença em torno de 30mmHg a menos na tensão arterial e ausência de pulsação radial, podendo afetar todo hemicorpo homolateral. Observou-se que 88,44% de 482 casos tiveram a fase de crises esporádicas, com média de

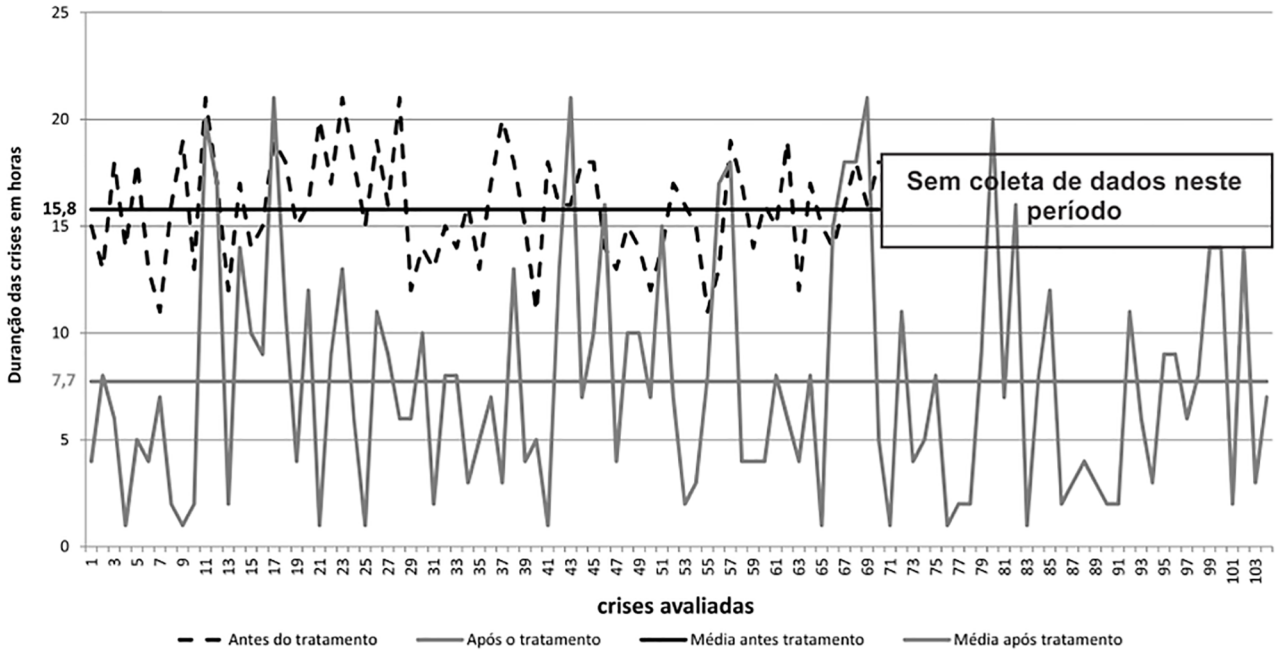


Figura 5: Duração de 15,8 para 7,7 horas.

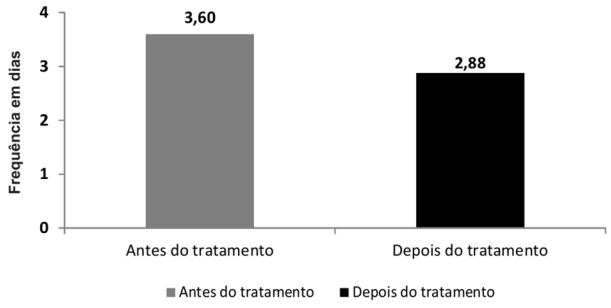


Figura 6: E frequência de 3,60 para 2,88 crises/semana.

15,6 anos, e que 11,56% não apresentaram a fase de crises esporádicas, com média de 41,25 meses em 328 casos.

É relatada a presença de aura periférica ao campo visual em 28% dos casos,[28] o que corresponde, neste estudo, a 264 casos dos 304 avaliados (86,84%) de escotomas "ondulantes" com hemianopsia homolateral.

O grande número de drogas e classes diferentes de substâncias empregadas no tratamento preventivo das migrâneas atesta que, na realidade, nenhuma delas é inteiramente eficaz. Além disto, muitas destas substâncias podem levar até 40-50 dias para começarem a demonstrar alguma eficácia clínica, o que muitas vezes resulta em trocas precoces de medicamentos.[28]

Em três casos com sintomatologia semelhante, diferenciada e com total desaparecimento dos sintomas comuns à migrânea, após uso de *Lippia alba* foi aqui um caso, em particular, e o que mais chamou a atenção, restrita à área crônica da dor, limitada ao território de irrigação da artéria occipital e dos ramos auricular posterior e parietal da artéria temporal superficial homolateral. A pulsação da artéria occipital era notada facilmente, durante as crises, em posição posterior ao processo mamilar do osso occipital. Não foram relatados efeitos colaterais.

A permanência cíclica invariável da dor em um dia da semana do lado direito e no dia seguinte do lado esquerdo ou alternando o lado, em um paciente, e seguida em registro durante o período de 13/11/2013 a 12/08/2014, semanalmente, anotando-se o início e fim da crise. Após uso de *Lippia alba,* registrou-se redução da frequência da dor de 3-4 crises/semana para 2 semanas. Muitas vezes, foi utilizado resgate permitindo normal atividade laboral. A compressão da artéria occipital homolateral impediu a dor pungente no momento de tossir ou espirrar; e o gelo reduziu a dor. Por isso, é proposta para essas alterações a denominação de "Migrânea Occipital".

Durante a presente pesquisa, vários fitoterápicos foram associados à *Lippia alba* como *Whitania somnifera, Tanacetum parthenium, Uncaria tomentosa, Cordia verbenacea, Ageratum conysoides, Lavandula vera, Pfafia glomerata, Coffea arabica, Polymnia sanicifolia, Zimgiber officinalis, Cuphea balsamona, Passiflora alata, Cajanus cajane, Citrus limettioides*, atuando no sistema nervoso central, ou de indicação popular como antimigranosos, no entanto, sem resultado.

CONCLUSÃO

Em dois experimentos preliminares foi demonstrado que o uso do extrato hidroalcoólico de *Lippia alba* mostrou-se eficaz como preventivo de migrânea.[18,29] Foi confirmado no presente estudo que, após tratamento com *Lippia alba*, 62,5% dos casos não apresentaram mais migrânea; o restante, em 37,5% dos pacientes com efeito parcial, o resultado foi a redução da intensidade média da dor de 8,6 para 4,1 (EVA), isto é, 109,76%. A frequência média das crises reduziu de 11,5 para 6,8 dias, ou seja, 69,11% e a duração de 87,7 para 31 horas por semana. Não foram relatados efeitos colaterais.

Propõe-se a designação "Migrânea Occipital" devido aos sintomas particulares e principalmente a participação da artéria occipital durante as crises, afastando a menção da ação dos nervos occipitais.

O uso de *Lippia alba* mostrou ser eficaz no desaparecimento de sintomatologia na maioria dos pacientes, diminuição de intensidade, duração e o número de crises no restante dos pacientes avaliados, contrariamente ao observado nos tratamentos rotineiros com alopáticos que têm função pontual de apenas retirar a dor e não prevenir. Este estudo estimula a observação de vários quimiotipos de *Lippia alba*, já identificados em diversas regiões das Américas do Sul e Central, para o tratamento da migrânea.

Agradecimentos

À Naturoterapia Sinhô Mariano, instituição filantrópica de Araxá, pelo fornecimento do extrato hidroalcoólico.

REFERÊNCIAS

1. Organização Mundial de Saúde - OMS. 2011. Levantamento da incidência de cefaléia no Brasil. [Internet]. [acesso 2011 Jul 24]. Disponível em: http://www.who.int/healthinfo/statistics/bod_migraine.pdf
2. Bickerstaff ER. Basilar Artery Migraine. Lancet. 1961;277(7167):15-7.
3. Leão AAP. Spreading depression of activity in the cerebral cortex. J Neurophysiol. 1944;7(6):359-90.
4. Classification and diagnostic criteria for headache disorders, cranial neuralgias and facial pain. Headache Classification Committee of the International Headache Society. Cephalalgia. 1988;8 Suppl 7:1-96.
5. Davidoff RA. Migraine: manifestations, pathogenesis, and management. Philadelphia: Davis; 1995. p. 16-43.
6. Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society. The International Classification of Headache Disorders: 2nd ed. Cephalalgia. 2004;24Suppl 1:9-160.
7. Recomendações para o tratamento da crise migranosa. Sociedade Brasileira de Cefaléia. Arq Neuro-Psiquiatr. 2000;58(2A):371-89.
8. Scheffer MC. Roteiro para estudo de aspectos agronômicos das plantas medicinais selecionadas pela fitoterapia do SUS - PR/CEMEPAR. Sob Informa. 1992;10(2):29-31.
9. Brasil. Ministério da Saúde. Resolução de Diretoria Colegiada. Nº 10, de 9 de março de 2010. Dispõe sobre a notificação de drogas vegetais junto à Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) e dá outras providências. Brasília: Diário Oficial da União; 2010.
10. Ferro D. Fitoterapia: conceitos clínicos. São Paulo: Atheneu; 2006.
11. D'Amico D. Pharmacological prophylaxis of chronic migraine: a review of double-blind placebo-controlled trials. Neurol Sci. 2010;31Suppl 1:S23-8.
12. Edvinsson L, Linde M. New drugs in migraine treatment and prophylaxis: telcagepant and topiramate. Lancet. 2010;376(9741):645-55.
13. Garza I, Schwedt TJ. Diagnosis and management of chronic daily headache. Semin Neurol. 2010;30(2):154-66.
14. Mors WB, Rizzini CT, Pereira NA. Medicinal Plants of Brazil. 1st ed. Michigan: Reference Publications. 2000. 501 p.
15. Aguiar JS. Atividades antimicrobiana, citotóxica, antitumoral e antiinflamatória de extratos brutos de *Lippia alba* (Mill.) N. E. Brown [Dissertação de mestrado]. Recife: Universidade de Pernambuco; 2006.
16. Carballo A. Plantas medicinales del Escambray cubano. Apuntes científicos. Tramil; 1994 [acesso 2017 Ago 29]. Disponível em: http://www.tramil.net/es/content/plantas-medicinales-escambray-cubano-apuntes-cientificos
17. Fun CE, Svendsen AB. The Essential Oil of *Lippia alba* (Mill.) N.E.Br. J. Essent. Oil Res. 1990;2(5):265-7.
18. Conde R, Corrêa VS, Carmona F, Contini SH, Pereira AM. Chemical composition and therapeutic effects of Lippia alba (Mill.) N. E. Brown leaves hydro-alcoholic extract in patients with migraine. Phytomedicine. 2011;18(14):1197-201.
19. Silberstein SD, Lipton RB, Sliwinski M. Classification of daily and near-daily headaches: field trial of revised IHS criteria. Neurology. 1996;47(4):871-5.
20. Matos FJA, Machado MIL, Craveiro AA, Alencar JW. Essential oil composition of two chemotypes of *Lippia alba* grown in northeast Brazil. *J Essent Oil Res.* 1996;*8(6)*:695-8.
21. Mesa-Arango AC, Montiel-Ramos J, Zapata B, Durán C, Betancur-Galvis L, Stashenko E, *et al*. Citral and carvone chemotypes from the essential oils of Colombian Lippia alba (Mill.) N.E. Brown: composition, cytotoxicity and antifungal activity. Mem Inst Oswaldo Cruz. 2009;104(6):878-84.
22. Zoghbi MGB, Andrade EHA, Santos AS, Silva MHL, Maia JGS. Essential oils of *Lippia alba* (Mill.) NE.Br. Growing wild in the Br Amazon. Flavour Fragr J. 1998;13(1):47-8.
23. Stewart WF, Shechter A, Lipton RB. Migraine heterogeneity. Disability, pain intensity, and attack frequency and duration. Neurology. 1994;44(6 Suppl 4):S24-39.
24. Stewart WF, Lipton RB, Simon D. Work-related disability: results from the American migraine study. Cephalalgia. 1996;16(4):231-8.
25. Rasmussen BK. Epidemiology of headache in Europe. In: Olesen J, ed. Headache classification and epidemiology. New York: Raven Press; 1994. p. 231-7.
26. Mercante JP, Peres MF, Guendler V, Zukerman E, Bernik MA. Depression in chronic migraine: severity and clinical features. Arq Neuropsiquiatr. 2005;63(2A):217-20.
27. Hoskin KL, Zagami AS, Goadsby PJ. Stimulation of the middle meningeal artery leads to Fos expression in the trigeminocervical nucleus: a comparative study of monkey and cat. J Anat. 1999;194(Pt 4):579-88.
28. Russell MB, Olesen J. A nosographic analysis of the migraine aura in a general population. Brain. 1996;119(Pt 2):355-61.
29. Carmona F, Angelucci MA, Sales DS, Chiaratti TM, Honorato FB, Bianchi RV, et al. Lippia alba (Mill.) N. E. Brown hydroethanolic extract of the leaves is effective in the treatment of migraine in women. Phytomedicine. 2013;20(10):947-50.