

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS
Curso de Graduação em Farmácia-Bioquímica

**ENXAQUECA: FATORES QUE INTERFEREM NO MECANISMO DA
DOENÇA E AS PERSPECTIVAS DOS TRATAMENTOS PROFILÁTICOS
EM ADULTOS**

Carolina Alves Rocha

Trabalho de Conclusão do Curso de
Farmácia-Bioquímica da Faculdade
de Ciências Farmacêuticas da
Universidade de São Paulo.

Orientador(a):

Profa. Dra Tania Marcourakis

São Paulo

2018

SUMÁRIO

	Pág.
Lista de Abreviaturas.....	1
RESUMO	2
1. INTRODUÇÃO	4
2. OBJETIVOS	7
3. MATERIAIS E MÉTODOS	8
4. RESULTADOS	9
5. DISCUSSÃO	25
6. CONCLUSÃO	28
7. BIBLIOGRAFIA	29
8. ANEXOS	

LISTA DE ABREVIATURAS

IHS	<i>International Headache Society</i>
SNC	Sistema Nervoso Central
OMS	Organização Mundial da Saúde
HA	Hipoperfusão Alastrante
AINE	Anti-Inflamatórios Não Esteroidais
FHM	<i>Familial Hemiplegic Migraine</i>
IMC	Índice de Massa Corporal
CGRP	Peptídeo Relacionado ao Gene da Calcitonina
ECA	Enzima conversora de Angiotensina
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária

RESUMO

ROCHA, CA. **Enxaqueca: fatores que interferem no mecanismo da doença e perspectivas do tratamento profilático em adultos**. 2018. no. 33. Trabalho de Conclusão de Curso de Farmácia-Bioquímica – Faculdade de Ciências Farmacêuticas – Universidade de São Paulo, São Paulo, 2018.

Palavras-chave: Enxaqueca; migrânea; fatores de risco; tratamento profilático.

INTRODUÇÃO: A enxaqueca é um transtorno de cefaleia primária que, além da alta prevalência, é classificada como uma das maiores causas específicas de incapacidade em todo o mundo e pode ter altos impactos socioeconômicos e pessoais. Apesar da relevância, trata-se de uma condição muitas vezes sem um diagnóstico e tratamentos adequados. O tratamento normalmente se inicia com associações a analgésicos que podem não ser eficientes e em excesso podem levar à cefaleia diária por uso crônico. Tendo isso em vista, os tratamentos profiláticos com a utilização de medicações preventivas e controle dos fatores de risco modificáveis são uma alternativa para pacientes com alta frequência de crises, a fim de redução dessa frequência e consequentemente redução de uso dos medicamentos de crise. **OBJETIVO:** Realizar uma revisão da literatura baseada nos mecanismos fisiopatológicos da enxaqueca a fim de identificar os principais desencadeadores das crises migranosas e as perspectivas dos tratamentos profiláticos em relação aos tratamentos de crise.

MATERIAIS E MÉTODOS: A busca de artigo foi realizada nos bancos de dados PubMed e LILACS. Além disso, foram utilizadas diretrizes e recomendações de órgãos nacionais e internacionais. **RESULTADOS:** Apesar do mecanismo da doença ser incerto, assim como sua progressão, foi possível estabelecer fatores de risco para cronificação da enxaqueca por meio de estudos epidemiológicos. Esses estudos apresentaram fatores de risco considerados modificáveis (distúrbios psiquiátricos, de sono, obesidade, alodinia, depressão, alta frequência de crises, uso abusivo de medicamentos utilizados em crise, consumo excessivo de cafeína, entre outros) e não modificáveis (fatores genéticos, sexo feminino, idade, status socioeconômico, histórico de lesões cerebrais, entre outros) que foram encontrados em maior prevalência nos pacientes que apresentavam o quadro de enxaqueca crônica quando comparados aos pacientes com enxaqueca episódica. Esses fatores são de grande importância para o manejo clínico com estratégias não farmacológicas e farmacológicas mais adequadas a cada caso clínico. Conforme as diretrizes recomendadas pela IHS, a escolha da terapia profilática varia conforme as necessidades individuais de cada paciente, incluindo suas comorbidades e tratamentos concomitantes, que vão se adequar melhor a algumas classes terapêuticas disponíveis, melhorando a tolerabilidade ao tratamento de escolha. Dentre as opções terapêuticas estão os beta bloqueadores, bloqueadores do receptor de angiotensina, inibidores da ECA, antidepressivos, anticonvulsivantes, antagonistas dos receptores de serotonina, entre outras opções menos estudadas e como terapia adjuvante profilática, recomenda-se o uso de toxina botulínica A. Atualmente, pesquisas estão sendo realizadas com relação ao uso de anticorpo monoclonal e até então, essas pesquisas estão sendo promissoras, com eficácia semelhante aos medicamentos preventivos orais e melhor tolerabilidade. **CONCLUSÃO:** A identificação desses fatores de risco e desencadeadores nos pacientes é

importante para que o neurologista possa propor tratamentos mais eficientes, farmacológicos e não farmacológicos. De um modo geral, os tratamentos profiláticos em adultos se mostram promissores nos estudos como uma terapia eficaz em longo prazo associada aos medicamentos de crise com uso controlado. Entretanto, são necessários mais estudos de eficácia para o uso dessas medicações nos quadros de enxaqueca crônica.

1. INTRODUÇÃO

Os distúrbios de cefaleia estão entre os mais comuns do sistema nervoso central (SNC), sendo a cefaleia em si uma característica dolorosa e incapacitante, que pode ser parte de um distúrbio de cefaleia primária, como na enxaqueca, mas também pode ser causada ou ocorrer secundariamente a outras condições patológicas¹.

A enxaqueca, também conhecida como migrânea, é um dos distúrbios de cefaleia mais frequentes na sociedade. No mundo, ela afeta cerca de 1 a cada 7 adultos e chega a ser até 3 vezes mais comum nas mulheres do que nos homens. Além da alta prevalência, se trata de um transtorno com altos impactos socioeconômicos e pessoais^{2,3}. No Global Burden of Disease Survey 2010, a doença foi classificada como terceiro transtorno mais prevalente e a sétima maior causa específica de incapacidade em todo o mundo⁴.

Esse transtorno pode ser classificado em dois tipos principais com as seguintes manifestações clínicas:

- Migrânea sem aura ou comum: caracteriza-se por cefaleia recorrente com duração de 4 a 72 horas. A dor de cabeça é tipicamente unilateral, pulsante, de intensidade moderada ou grave, agravada por atividade física de rotina e associada a náuseas, fotofobia e fonofobia;
- Migrânea com aura: crises recorrentes e duradouras de sintomas unilaterais reversíveis que podem ser visuais, sensoriais ou outros sintomas do SNC (sintomas neurológicos focais transitórios) que geralmente se desenvolvem gradualmente e são seguidos por dor de cabeça e outros sintomas associados de enxaqueca⁴.

Existem outros subtipos de classificação da migrânea ainda mais específicos para o diagnóstico e os pacientes devem ser codificados para mais de um subtipo, quando atenderem os critérios preestabelecidos pela *International Headache Society (IHS)*⁷.

A enxaqueca é classificada como crônica, quando a dor de cabeça ocorre em 15 ou mais dias por mês, com duração acima de 3 meses e as

características de enxaqueca em pelo menos 8 dias por mês. Essa classificação também pertence ao grupo das cefaleias diárias crônicas^{4,5}.

Considerada como um distúrbio multifatorial, embora os mecanismos fisiopatológicos da enxaqueca não estejam totalmente elucidados, eles evoluíram significativamente nos últimos anos com o conhecimento de genes relevantes envolvidos na inflamação neurogênica. Antigamente, existia uma hipótese vascular que explicava a dor da enxaqueca pela dilatação dos vasos cranianos. Embora os vasos possam participar da crise de enxaqueca, as teorias neuronais demonstraram que não está nos vasos a origem da doença⁶.

Durante a reflexão desse conceito vascular foi verificado em estudos um fenômeno descrito como hipoperfusão alastrante (HA) que se espalhava no encéfalo sem respeitar a anatomia dos territórios vasculares. Isso favoreceu a ideia da existência de um mecanismo neuronal subjacente e não somente vascular, o que levou a crer que se tratava da repercussão hemodinâmica de um outro fenômeno já descrito com velocidade de propagação semelhante, a “depressão alastrante de Leão”⁷.

Esse fenômeno de depressão alastrante foi comparado ao fenômeno de propagação elétrica visualizado na região cortical em estudos de enxaqueca com aura e acredita-se que a aura seja o equivalente humano da depressão alastrante cortical e que na enxaqueca sem aura a depressão alastrante cortical seja subclínica. No entanto, ainda é controverso se a aura poderia desencadear a crise de enxaqueca ou gerar dor, até mesmo porque os relatos de aura sem cefaleia sugerem que não se trata de um fenômeno doloroso^{6,7}.

Acredita-se que alterações genéticas específicas, como mutações do canal de cálcio cerebral, provoquem um estado metabólico anormal no cérebro, que o torna mais suscetível aos estímulos externos e internos^{5,7}.

Com isso, áreas específicas do tronco cerebral estão mais suscetíveis à ativação e funcionam como centros geradores das crises. Os sintomas de náuseas e vômitos podem estar relacionados à excitação do núcleo do trato solitário. A hiperexcitabilidade ou distúrbio do córtex cerebral gera a depressão alastrante e esse fenômeno pode levar à ativação do sistema trigeminovascular⁷. A ativação desse mecanismo causa a liberação de substâncias inflamatórias ao redor das fibras nervosas e nos vasos sanguíneos do cérebro provocando assim a inflamação neurogênica e a dor⁸.

Apesar da alta prevalência e impacto que a doença pode acarretar na qualidade de vida do indivíduo acometido, trata-se de uma condição muitas vezes sem um diagnóstico e tratamento adequado².

O manejo da enxaqueca deve se adequar à frequência e intensidade das crises, assim como, às necessidades e quadro clínico geral do paciente. Deve-se considerar medidas gerais ou até propor uma mudança de estilo de vida sempre que detectado algum fator desencadeante da crise³.

O tratamento da enxaqueca normalmente se inicia no tratamento das crises com analgésicos comuns como a dipirona, o ácido acetilsalicílico e anti-inflamatórios não esteroidais (AINE) que normalmente são eficientes em crises leves a moderadas. Alguns pacientes que não respondem a esse tratamento buscam associações com simpaticomiméticos de ação vasoconstritora, às vezes, que também podem estar associados à cafeína. Esses produtos são amplamente conhecidos e quando utilizados de modo inadequado podem inclusive levar à cefaleia diária por uso crônico de analgésicos. Outros medicamentos utilizados nas crises para os pacientes que apresentam náuseas e vômitos são os antieméticos como a domperidona ou metoclopramida e para pacientes com crises moderadas a intensas são os triptanos, que devem ser usados com cautela em pacientes com cardiopatia, insuficiência renal e insuficiência hepática, pois podem desencadear descompensações graves e levar à parada cardíaca³.

Sendo assim, os tratamentos profiláticos com a utilização de medicações preventivas e o controle dos fatores de risco modificáveis são uma alternativa para pacientes com cefaleias diárias crônicas, dentre elas a enxaqueca crônica, a fim de reduzir a alta frequência das crises e, conseqüentemente, o uso dos medicamentos de crise.

2. OBJETIVO(S)

Realizar uma revisão da literatura baseada nos mecanismos fisiopatológicos da enxaqueca a fim de identificar os principais fatores de risco para cronificação da doença e mostrar as perspectivas do tratamento profilático em relação ao tratamento da crise para enxaqueca em adultos.

3. MATERIAIS E MÉTODOS

O trabalho foi desenvolvido baseando-se nas diretrizes, recomendações e consensos publicados por órgãos oficiais nacionais e internacionais como Organização Mundial da Saúde (OMS), Ministério da Saúde e IHS. Além disso, foi realizada uma busca bibliográfica nos bancos de dados PubMed e LILACS, dos últimos 10 anos, aceitando publicações mais antigas caso fossem de relevância ao tema e cenário nacional, localizados a partir das seguintes palavras chave: “migraine”; “chronic migraine”, “prophylactic treatment”; “precursors”; “trigger”; “risk factor” e “pathophysiology”. Os artigos encontrados nessa busca foram selecionados pelo resumo dando preferência aos artigos de revisão ou meta-análise que estavam de acordo com o escopo deste trabalho. Foram excluídos os estudos referentes aos tratamentos pediátricos.

4. RESULTADOS

Inicialmente, serão apresentados os resultados da busca referentes aos fatores de risco que podem contribuir para o processo de cronificação da doença. Em seguida, serão descritas as diretrizes brasileiras para o tratamento da enxaqueca, abordando assim a recomendação nacional, e serão apresentadas as evidências encontradas sobre os tratamentos profiláticos em adultos.

4.1 Fatores de risco para transformação da doença

Um dos aspectos mais importantes da fisiopatologia da enxaqueca é a natureza hereditária do transtorno. Durante a prática clínica, foi verificado que diversos pacientes têm parentes de primeiro grau que sofrem de enxaqueca e os estudos também mostraram uma história familiar positiva⁶.

Estudos com gêmeos e questionários epidemiológicos baseados na população sugerem que a enxaqueca sem aura é um transtorno multifatorial, causado por uma combinação de fatores genéticos e ambientais. Já uma predisposição com mecanismos desconhecidos, mas epidemiologicamente bem estabelecida, relaciona-se à mutação do gene metiltetrahidrofolato redutase C677T, principalmente na enxaqueca com aura⁶.

Os dados genéticos durante os estudos de enxaqueca permitiram a definição de subtipos mais específicos da enxaqueca com aura, como a enxaqueca hemiplégica familiar, do inglês *Familial Hemiplegic Migraine* (FHM), uma enxaqueca com aura associada à fraqueza motora e, pelo menos, um familiar de primeiro ou segundo grau com a doença. A FHM pode ser classificada em três subtipos atualmente, conforme as seguintes mutações causais: FHM1, quando se refere a mutação do gene CACNA1A que codifica um canal de cálcio; FHM2, quando há mutação do gene ATP1A2 que codifica Na/K-ATPase; e FHM3, quando há mutação do gene SCN1A que codifica um canal de sódio⁴.

Em aproximadamente 50% das famílias relatadas, a FHM foi atribuída ao cromossomo 19p13, que tem como base as mutações envolvendo o canal de cálcio denominada FHM1 e, como consequência, essa mutação pode levar ao aumento da liberação de glutamato. As mutações no gene ATP1A2 foram

identificadas como responsáveis por cerca de 20% das famílias relatadas e o fenótipo de alguns pacientes FHM2 pode envolver também epilepsia. Essas mutações resultam no gradiente eletroquímico menor para o íon sódio, que tem como efeito a redução ou inativação dos transportadores de glutamato, resultando no acúmulo do glutamato sináptico. Já a mutação em SCN1A, relatada como FHM3, altera um aminoácido da parte do canal de sódio que contribui para a sua inativação rápida, sendo assim, essa mutação permite um influxo persistente de sódio⁶.

Em conjunto, o conhecimento dessas mutações sugere que a enxaqueca e a aura, sendo a principal manifestação neurológica da doença, podem ser consideradas ionopatias. Um estudo, que vinculou distúrbios em canais iônicos ao processo de aura, demonstrou que as expressões dessas mutações produzem um limiar reduzido para a depressão cortical alastrante, o que deixaria o indivíduo mais suscetível à aura. Além disso, em outros estudos, foram verificadas diferenças de ativação nociceptiva das dores trigeminais em certos núcleos talâmicos nas mutações, sugerindo que as mutações e, conseqüentemente, essas alterações dos canais iônicos em combinação com fatores ambientais contribuem para a doença, até mesmo na enxaqueca sem aura^{6,9,10}.

Embora a ciência ainda não compreenda completamente o mecanismo fisiopatológico da enxaqueca, entende-se a suscetibilidade genética como único agente causal da doença e foi observado que pessoas com cefaleia diária crônica apresentam alta predisposição genética¹¹. Tendo isso em vista, a genética e a alta frequência das crises são os principais fatores identificados atualmente que favorecem esse mecanismo para a cronificação da doença⁵.

A presença ou ausência de outros fatores de risco para o desenvolvimento de uma enxaqueca diária crônica é debatida atualmente e, embora o uso excessivo de medicamentos como fator de risco já esteja bem estabelecido, ainda são necessários mais estudos para identificação e melhor associação dos fatores com a progressão da doença¹².

A cronificação da enxaqueca é um processo gradual de evolução da manifestação da doença de uma forma episódica para uma forma crônica que ocorre em alguns indivíduos, sendo que essa transformação não é estática ou irreversível, podendo ter remissões espontâneas ou induzidas^{5, 12}.

Do ponto de vista conceitual, a transformação da enxaqueca foi recentemente subdividida em três formas não exclusivas. A transformação clínica, com ocorrência em cerca de 3% dos indivíduos com enxaqueca episódica ao longo de um ano, que corresponde ao aumento na frequência dos ataques ao longo do tempo. A transformação fisiológica, na qual a enxaqueca levaria a mudanças no sistema nervoso central, que se manifestam por meio de alterações nos limiares nociceptivos (alodinia) e alterações nos mecanismos da dor (como a sensibilização central), pois a ativação repetitiva dos neurônios trigeminovasculares levaria à ativação repetitiva das vias moduladoras da dor. E, por fim, a transformação ou progressão anatômica, que pode surgir em alguns indivíduos por meio de lesões cerebrais definitivas, como acidentes vasculares cerebrais e/ou lesões da substância branca. Existem evidências iniciais de que essas lesões cerebrais podem ser a consequência de múltiplas crises e, desse modo, estariam ligadas à frequência do ataque de enxaqueca como uma causa subjacente comum. Como essas lesões cerebrais só foram mais relacionadas à enxaqueca com a aura, os mecanismos da aura podem estar ligados aos mecanismos da transformação anatômica. De qualquer forma, a sequência temporal e causal que relaciona o aumento na frequência das crises, alodinia e lesões cerebrais não foi definida¹².

Apesar do mecanismo de progressão também incerto, estudos epidemiológicos de cefaleias crônicas em geral, alguns especificamente da enxaqueca crônica, juntamente à prática clínica vem fornecendo dados importantes sobre possíveis fatores de risco. Esses fatores de risco podem ser divididos em dois grupos, sendo um dos fatores modificáveis, seja por meio de intervenção médica ou comportamental e que podem ser alvos potenciais de intervenção; e outro com os fatores que não são modificáveis, mas que são de alta relevância para uma melhor análise do prognóstico da doença¹³.

São considerados fatores de risco para enxaqueca a idade, gênero feminino, baixo nível socioeconômico, cor branca, suscetibilidade genética, alta frequência de crises, obesidade, uso excessivo de medicamentos de crise, distúrbios do sono, distúrbios da dor, mudanças hormonais, distúrbios psicológicos e/ou emocionais, ingestão excessiva de cafeína, entre outros fatores^{5,12,13}.

Em estudo epidemiológico brasileiro com adultos no Rio Grande do Sul, foi destacado o maior risco para enxaqueca no sexo feminino em relação ao masculino e acredita-se que isso esteja associado às variações hormonais do ciclo menstrual. Outro fator destacado foi a etnia, no qual os caucasianos tiveram 30% a mais de prevalência em relação às outras etnias, que acredita-se ser decorrente de uma vulnerabilidade genética associada aos caucasianos. Além disso, o uso de anticoncepcionais hormonais apresentam um risco 40% maior, o que reafirma a questão de mudança hormonal. Em contrapartida, a menstruação não foi considerada significativamente relevante como um fator de risco, mas sim como um desencadeante, principalmente no subtipo específico de enxaqueca menstrual¹⁴. Esses achados são consistentes com outros estudos demográficos da literatura^{5,12}, entretanto, nesse mesmo estudo, houve pontos discrepantes da maioria dos outros estudos da literatura, pois não foi verificada uma variação da prevalência da doença estatisticamente significativa entre as diferentes faixas etárias e níveis socioeconômicos¹⁴. A maioria dos estudos populacionais de cefaleias crônicas mostra um aumento da prevalência da doença com o aumento da idade e baixo nível socioeconômico^{5,13}.

Desses fatores já descritos, temos a susceptibilidade genética, gênero, etnia, idade e nível socioeconômico como fatores não modificáveis. Além deles, também são classificados como não modificáveis os acontecimentos de vida que afetam emocionalmente o indivíduo e as lesões de cabeça ou pescoço.

Estudos recentes sugerem que lesões na cabeça ou no pescoço pode ser um fator de risco para cefaleia diária crônica, tendo maior prevalência das lesões nesses pacientes, quando comparados aos que possuem cefaleia episódica e tendo aumento de risco de cefaleia crônica conforme o número dessas lesões ao longo da vida¹³.

Quando entramos nos fatores modificáveis, temos a relação da obesidade com a transformação da doença, que foi verificada por meio de estudos utilizando o índice de massa corporal (IMC). O indivíduo é considerado com fator de risco, quando o seu IMC é igual ou superior a 30, pois foi verificada uma associação com a enxaqueca crônica maior em pacientes classificados com excesso de peso, obesos e obesos mórbidos, em comparação com pacientes de peso normal⁵. Além da associação com a

frequência da cefaleia, também foi verificada associação do IMC com a gravidade e a incapacidade causada pela cefaleia. Essa vulnerabilidade pode estar relacionada a mecanismos incluindo marcadores inflamatórios aumentados, aumento dos níveis plasmáticos do peptídeo relacionado ao gene da calcitonina (CGRP) e desregulação da via da orexina nos pacientes obesos ou também a alteração da leptina e resistência à insulina que já foram relatados em pacientes com enxaqueca. Por outro lado, a obesidade também pode agravar problemas psiquiátricos e relacionados ao sono, que também são fatores considerados de risco para a cronificação da enxaqueca¹³.

Em um estudo de pacientes obesos com enxaqueca, também foi verificado que a enxaqueca crônica era três vezes mais frequente em pacientes com ansiedade e depressão^{5,15}. Além disso, esses fatores estavam relacionados a uma enxaqueca mais incapacitante e, então, por meio do estudo foi possível observar que a relação da obesidade com a frequência de enxaqueca possui um efeito mais forte na presença de depressão e ansiedade¹⁵.

Os transtornos psiquiátricos são comorbidades comuns de pacientes com enxaqueca e, por conta disso, essa associação tem sido estudada. Dados de um estudo longitudinal com estadunidenses revelou que o risco de desenvolver enxaqueca crônica aumentou com a gravidade da depressão, sendo maior quanto maior a gravidade da depressão¹³. Dentro dos distúrbios psiquiátricos e emocionais, também foi verificado aumento de frequência das crises em pessoas que tiveram eventos ou mudanças de vida como separação, perda de familiares ou financeiras durante o último ano⁵. Entretanto, um estudo verificou que apesar da prevalência desses distúrbios serem maiores em pacientes com enxaqueca crônica, essa prevalência era menor quando comparadas às cefaleias diárias crônicas e existe uma diferença significativa entre os sintomas psiquiátricos desses dois grupos de pacientes, o que demonstra a peculiaridade da enxaqueca apesar de ser parte das cefaleias primárias¹⁶.

A alta frequência de crises também é considerada um fator de risco modificável. Um estudo clínico com um ano de acompanhamento verificou que a frequência de cefaleia maior que sete dias por mês foi considerada um fator de risco para o início de enxaqueca crônica¹³. Já em outro estudo com a

comparação de pacientes com frequência de crise de zero a quatro dias por mês com pacientes de cinco a nove dias de crise mostrou que, no segundo grupo o risco de cronificação é seis vezes maior e em pacientes com dez a catorze dias esse risco de cronificação chega a ser vinte vezes maior⁵.

O aumento da frequência das cefaleias também favorece o uso excessivo de medicamentos de crise, que é considerado outro fator de risco modificável. O uso excessivo de medicamentos mostrou um risco dezoito vezes maior em comparação com os pacientes que não fazem esse uso excessivo⁵. Estudos mostram que as cefaleias induzidas por medicamentos podem ser causadas por quase todos os medicamentos de crises, incluindo analgésicos, ergotaminas, triptanos, barbitúricos, tranquilizantes, codeínas e os com cafeína, sendo que a quantidade e duração do tratamento necessários para levar a essa condição variam de acordo com o medicamento^{13,17}. No caso de opioides e barbitúricos esse risco é maior independente da frequência de uso⁵, os novos agonistas dos receptores de serotonina 5-HT_{1B/D} podem induzir cefaleia rápida e em baixas doses, já os medicamentos classificados como AINE, quando utilizados menos de dez dias por mês, observa-se uma redução do risco da cronificação^{5,13}.

A relação da cafeína com a enxaqueca é contraditória, podendo ser benéfica e, ao mesmo tempo, prejudicial para os pacientes com enxaqueca. Pelo fato de ser um potente vasoconstritor, a cafeína é utilizada como princípio ativo em diversos medicamentos para o tratamento agudo da enxaqueca. No entanto, um atraso na ingestão ou retirada abrupta da cafeína pode provocar dores de cabeça em mais da metade das pessoas que fazem o consumo regular. O consumo de cafeína tem sido revelado como um fator de risco moderado em cefaleias crônicas quando maior que 241 mg de cafeína por dia, segundo um estudo em mulheres com menos de 40 anos. Pacientes com enxaqueca costumam se queixar de sonolência diurna, especialmente durante a fase que antecede a cefaleia e, por conta disso, estão mais propensos ao excesso de cafeína. Em estudo baseado em clínica, pacientes com cefaleia diária crônica apresentaram redução da frequência de dores de cabeça quando retiraram gradualmente um consumo prévio de 193 mg de cafeína por dia, correspondente a 1,5 L de bebida a base de cola, demonstrando que a cafeína

pode auxiliar no início e remissão do processo de cronificação. Entretanto, não foram encontradas evidências específicas para a enxaqueca crônica^{5,13}.

Além da sonolência diurna, existem outros distúrbios de sono, que não são apenas comuns em pacientes com enxaqueca, mas também acredita-se que estejam relacionados à enxaqueca crônica, como a insônia, o ronco e o bruxismo. Sendo o ronco o distúrbio de sono mais frequente em pacientes com cefaleia crônica, com duas vezes mais frequência em pacientes que apresentam cefaleias diárias crônicas em comparação aos pacientes das cefaleias episódicas⁵. O bruxismo também foi relacionado à enxaqueca crônica e, embora não existam evidências tão fortes dessa associação dos distúrbios de sono com a cronificação em si, esses distúrbios se mostram muito associados ao agravamento das cefaleias e como fatores desencadeadores¹³.

Outros distúrbios com suspeitas de relação com a cronificação da enxaqueca são os distúrbios de dor. Em estudos de dor, foi verificado que os paciente com enxaqueca crônica possuem maior frequência na sensibilidade dos músculos mastigatórios e nas articulações temporomandibulares, sendo que nos pacientes com distúrbios temporomandibulares foi verificado um limiar de nocicepção mais baixo, mostrando também uma associação entre esses distúrbios com a alodinia.

A alodinia ou aumento da sensibilidade à dor também foi associada ao aumento da frequência, duração e gravidade das crises de enxaqueca e, entretanto, isso mostra que possivelmente esse sintoma pode ser utilizado mais como um marcador de cronificação da enxaqueca ou de doenças psiquiátricas que podem estar presentes junto à enxaqueca, do que um fator de risco em si para a transformação da enxaqueca¹³.

Existem outras comorbidades da enxaqueca já conhecidas como doenças psiquiátricas, acidente vascular cerebral, epilepsia, fenômeno de Raynaud, tremor essencial e até mesmo outras comorbidades sugeridas como a síndrome do intestino irritável, fibromialgia, distúrbios do sono, dor torácica não cardíaca e palpitações, que são condições médicas que podem coincidir com a enxaqueca no mesmo paciente¹⁸. No entanto, apenas algumas delas foram citadas como fatores de risco, pois nem todas elas possuem evidências de associação com o processo de cronificação da enxaqueca.

Isso também ocorre com os fatores desencadeantes de crise, que normalmente são fatores alimentares ou do estilo de vida do paciente que costumam anteceder as crises e, apesar dessa relação com o início do episódio de enxaqueca, poucos possuem estudos que os associem à cronificação da doença¹¹. Entretanto, a exposição recorrente a esses fatores normalmente geram o aumento na frequência de crise e esse é um fator de risco já estabelecido⁵, logo, os fatores desencadeantes podem ter uma relação indireta com a transformação da enxaqueca, além de terem um papel importante no tratamento não farmacológico da doença³.

4.2 Tratamento da enxaqueca

Segundo as diretrizes brasileiras das cefaleias, o manejo da enxaqueca varia conforme a frequência e intensidade das crises, a experiência dos pacientes com os diferentes tratamentos e a relação estabelecida entre médico e paciente. Deve-se propor a adoção de medidas gerais ao paciente sempre que um fator desencadeante for determinado, seja ele um fator relacionado ao estilo de vida, condições de saúde ou medicamentos. Normalmente, os pacientes com crises mais frequentes e intensas estão mais abertos a esse tipo de abordagem³.

O paciente diagnosticado com enxaqueca pode ser abordado terapêuticamente de duas maneiras. A primeira segue estabelecendo ajustes de doses e de medicamentos, no início com o fármaco menos potente e em menor quantidade e ajustando de acordo com o quadro do paciente, por conta disso essa abordagem costuma ser a de menor custo. No entanto, a identificação de um tratamento efetivo pode se prolongar por mais tempo, o que facilita a automedicação e o abandono do tratamento ou serviço de saúde. Já a segunda abordagem se baseia na intensidade da crise, sendo proposto ao paciente diferentes esquemas farmacoterapêuticos que serão utilizados conforme a gravidade dos sintomas que ele apresentar em cada crise. Isso facilita a adesão ao tratamento, porém pode levar os pacientes ao uso excessivo de fármacos mais potentes, o que dificulta o tratamento das crises mais intensas³.

O tratamento medicamentoso da enxaqueca comumente se inicia com os medicamentos sintomáticos de crise como analgésicos associados ou não a

cafeína, AINE e antieméticos, nos pacientes que apresentam náuseas e vômitos. Esses medicamentos costumam ser efetivos nas crises leves a moderadas, mas nos casos agudos mais intensos pode ser necessário o uso de analgésicos injetáveis, mais potentes ou triptanos. Como já mencionado anteriormente, esses medicamentos de crise podem ser relacionados aos riscos cardíacos, no caso dos triptanos, e o seu uso excessivo à cronificação da doença. Tendo isso em vista, paciente com mais de quatro crises ao mês devem receber medicações preventivas de acordo com as diretrizes brasileiras³.

Outras diretrizes, como a canadense, também indicam o tratamento profilático para redução dos ataques, principalmente quando a terapia aguda não fornece um controle adequado da doença. Entretanto, ressalta que a profilaxia não substitui o tratamento da crise e que essa terapia profilática pode não ser adequada e eficaz em pacientes com cefaleia induzida por uso excessivo de medicamentos^{19,20}. Afinal, como mencionado anteriormente, a cefaleia induzida por medicamentos deve ser tratada basicamente com a retirada gradual da medicação causadora da cefaleia¹².

As diretrizes estrangeiras também trazem a relevância da estratégia educacional do profissional de saúde ao explicar a sua abordagem terapêutica para o paciente no tratamento profilático da enxaqueca, pois isso facilita a adesão ao tratamento^{19,20,21}.

Os betabloqueadores são considerados a classe terapêutica de eleição no início do tratamento profilático³. Essa classe é preferencialmente utilizada em pacientes que possuem quadro de hipertensão ou taquicardia associados a enxaqueca. Nem todos os medicamentos dessa classe possuem esse caráter terapêutico, a eficácia como medicamento preventivo da enxaqueca foi demonstrada em alguns estudos para o atenolol, propranolol, nadolol, metoprolol, timolol, bisoprolol e nebivolol. O propranolol é o mais utilizado e considerado relativamente seguro para uso em gravidez, apesar do tratamento profilático não ser geralmente aconselhado durante a gestação^{19,21,22}.

Estudos demonstraram evidência de alta qualidade para uso de propranolol na terapia profilática com ampla faixa terapêutica. O propranolol apresentou eficácia semelhante em estudos comparativos com bloqueadores dos canais de cálcio (principalmente a flunarizina) e metoprolol. Ele é o

fármaco dessa classe terapêutica com maior experiência em ensaios clínicos e, por conta disso, passou a ser utilizado nos estudos comparativos, apesar de outros medicamentos terem a vantagem de serem utilizados em dose única diária^{19,21-23}.

A suspensão abrupta desses medicamentos não é recomendada, pois pode acarretar no aumento de frequência das crises de enxaqueca e da pressão arterial. Os eventos adversos dessa classe incluem com maior frequência a fadiga, exacerbação da depressão, pesadelos e, com menor frequência a asma, hipotensão ortostática, impotência, alucinações e ganho de peso. Sendo o nebivolol uma opção, para os homens que desejam evitar o evento de disfunção erétil^{19,21,22}.

Ainda com foco nos agentes anti-hipertensivos, porém na classe dos bloqueadores dos receptores de angiotensina II, existe uma recomendação forte para o uso de candesartana como fármaco para profilaxia de enxaqueca. Estudos mostram uma redução significativa da frequência de ataques, em comparação com o mesmo período do grupo placebo, e uma boa tolerabilidade. Além disso, o lisinopril, que pertence à classe de anti-hipertensivos inibidores da ECA (Enzima Conversora de Angiotensina), apesar dos estudos serem limitados, possui evidência de eficácia para terapia profilática e apresentou boa tolerabilidade nos pacientes desses estudos. Sendo assim, tanto o lisinopril, quanto a candesartana são alternativas que podem ser consideradas nos pacientes com hipertensão concomitante, principalmente nos casos de contraindicação ou intolerância aos betabloqueadores^{19,21,22,24}.

A classe dos antagonistas do canal de cálcio é particularmente recomendada para pacientes com ansiedade e insônia, sendo a flunarizina o fármaco mais utilizado para enxaqueca. Embora a sua evidência de eficácia seja de alta qualidade com estudos que mostram diminuição relevante da frequência das crises, esse fármaco possui fraca recomendação de uso porque o tratamento costuma ser limitado pelo aparecimento de eventos adversos^{19,21,22}.

Dessa mesma classe, o verapamil e a cinarizina também parecem ter efeito como terapia preventiva, assim como a nimodipina e o ciclandelato, mas os estudos são controversos e muitos não garantem certeza de eficácia,

apesar de alguns países considerarem o verapamil para essa indicação profilática^{19,21,22}.

Dentre os medicamentos classificados como antiepiléticos ou anticonvulsivantes, o valproato de sódio e o topiramato são os medicamentos de primeira escolha no tratamento da enxaqueca de alta frequência, crônica, com ou sem o uso excessivo de medicamentos de crise. Esse tipo de terapia deve ser considerada principalmente nos casos com epilepsia concomitante^{19,21}.

O divalproato de sódio e o topiramato possuem eficácia comprovada nas enxaquecas com e sem aura, sendo essa eficácia demonstrada em longo prazo e com doses inferiores às utilizadas no tratamento anticonvulsivante. No caso do topiramato, existem estudos comparativos com resultados de eficácia semelhante ao propranolol e também estudos que comprovam sua eficácia em pacientes já diagnosticados com enxaqueca crônica¹⁹.

Os efeitos colaterais foram maiores nos pacientes tratados com divalproato, principalmente em doses mais altas. O topiramato também teve estudos com alto índice de reações, o que levou a retirada prematura de pacientes do estudo. Em outros estudos, com utilização de doses mais baixas, os pacientes tiveram um melhor perfil de tolerabilidade para ambas medicações¹⁹.

Estudo comparativo do topiramato com o propranolol sugeriu que o topiramato de baixa dose era eficaz e relativamente seguro para a profilaxia da enxaqueca. Adicionalmente, o topiramato apresentou uma melhora maior na frequência, intensidade e duração das crises migranosas, quando comparado ao propranolol. Isso mostra que o topiramato pode ser uma opção no tratamento de pacientes com asma, por exemplo, que possuem contraindicação de uso de betabloqueadores²⁵.

Estudos com a lamotrigina demonstraram que apesar dela não apresentar a mesma eficácia do topiramato, ela pode ser eficaz no tratamento da enxaqueca de alta frequência com aura, mas o mesmo não se aplica à enxaqueca sem aura. Na utilização desse fármaco, é recomendada a titulação lenta da medicação a fim de reduzir o risco de reações cutâneas, que podem ser sinais de alerta para síndrome de Stevens-Johnson. Além disso, a zonisamida, levetiracetam e pregabalina são anticonvulsivantes que também

tiveram dados promissores, porém necessitam de mais estudos para essa finalidade de uso^{19,21}.

Uma alternativa da mesma classe para os casos de intolerância é o uso da gabapentina, que possui forte recomendação e evidência considerada de qualidade moderada, mas que mostram a redução de frequência das crises e um bom perfil de tolerabilidade. Entretanto, todos os antiepiléticos são contraindicados durante a gravidez devido ao risco de efeito teratogênico, por conta disso também devem ser evitados em mulheres em idade fértil^{19,21}.

Quanto ao uso de antidepressivos no tratamento profilático da enxaqueca, a amitriptilina é o fármaco de escolha, principalmente para o uso em pacientes com ansiedade, depressão ou cefaleia do tipo tensional concomitante, sendo o único com recomendação forte para esse uso e alta qualidade de evidências^{19,21}.

Assim como nos antiepiléticos, as doses utilizadas são inferiores às usualmente indicadas para o tratamento de depressão, mas alguns pacientes podem necessitar de doses mais altas. Apesar da falta de estudos randomizados, duplo-cegos e controlados com placebo sobre a amitriptilina na prevenção da enxaqueca, a experiência com esse fármaco é extensa entre os neurologistas e em estudo de não inferioridade com o topiramato não foi encontrada diferença na eficácia entre o topiramato e a amitriptilina na redução da taxa média de crises mensais^{19,26}.

Outros antidepressivos também foram estudados, porém os resultados são controversos. Existe uma recomendação fraca de uso da venlafaxina de liberação prolongada para o tratamento profilático da enxaqueca com baixa qualidade de evidência por conta de limitações metodológicas nos estudos. Entretanto, nesses estudos foi verificado uma melhora significativa na frequência dos ataques de enxaqueca^{19,21,27}.

Os antagonistas do receptor de serotonina são os medicamentos mais antigos utilizados na profilaxia da enxaqueca, sendo a metisergida um derivado semissintético da ergometrina e o pizotifeno um antagonista da serotonina que também possui efeitos anti-histamínicos e colinérgicos. São fármacos evitados por conta de seus eventos adversos e, no caso do pizotifeno, embora a recomendação seja fraca por conta desses eventos, as evidências de eficácia são de alta qualidade^{19,21}.

Além dessas farmacoterapias usuais, as diretrizes internacionais também destacam os estudos mais recentes de prevenção da enxaqueca com vitaminas, minerais e plantas medicinais^{19,21}.

Um déficit no metabolismo energético mitocondrial e anormalidades no processamento da informação cortical podem estar relacionados à patogênese da migrânea e isso pode ser modificado pela terapia medicamentosa profilática. Pensando em seu papel no metabolismo energético, foram realizados estudos com a riboflavina em altas doses que mostrou certa eficácia no tratamento profilático da migrânea. Estudos com o uso combinado de riboflavina 400 mg e magnésio 300 mg mostraram que 56% dos pacientes desse grupo tiveram uma redução de 50% da frequência de enxaqueca em comparação com 19% do grupo placebo, com o aparecimento de eventos adversos mínimos, mostrando ser um tratamento de boa tolerabilidade. Apesar dessas evidências, a experiência clínica com riboflavina para a profilaxia da enxaqueca tem se mostrado contraditória, com efeito profilático mínimo observado entre os neurologistas. No geral, as diretrizes internacionais apresentam forte recomendação de uso da riboflavina em altas doses (400 mg), apesar dessa baixa evidência^{19,21,28}.

Estudos com a coenzima Q10 ou ubiquinona em comparação com placebo demonstraram diferença significativa na redução de frequência, duração e intensidade das crises com tolerabilidade excelente ao tratamento. Existe forte recomendação de uso para esse produto na dose de 300 mg, três vezes ao dia, nos pacientes elegíveis a profilaxia^{19,21,28}.

Dos medicamentos fitoterápicos, o extrato de raiz de *Petasites hybridus* mostrou eficácia com diminuição significativa no número de ataques de enxaqueca por mês, principalmente após algum tempo de tratamento. Acredita-se que a sua eficácia esteja relacionada aos efeitos anti-espasmódico, anti-inflamatório e bloqueador de canal de cálcio²⁸. Em alguns estudos, não foi verificada diferença na frequência de ataques nas primeiras semanas de uso. Apesar das evidências de eficácia serem de qualidade moderada e da magnitude do benefício do tratamento poder ser pequena, quando comparado aos outros tratamentos, esse fitoterápico é de forte recomendação de uso duas vezes ao dia na dose de 75 mg para a profilaxia da enxaqueca. Os pacientes que fizerem o uso dessa medicação devem ser advertidos com relação ao

consumo da planta apenas por meio dos produtos industrialmente preparados e nunca de outras formas, pois os carcinógenos e alcaloides hepatotóxicos da planta são removidos e padronizados para atender as exigências^{19,21}.

Também foram realizados estudos com a matricaria, uma outra planta que tinha sugestões de efeito na frequência da enxaqueca na experiência clínica, mas a diretriz canadense, que inclui esses estudos em sua meta-análise, não recomenda o uso dessa planta para o tratamento profilático^{19,21,28}.

Também foram realizados alguns estudos comparando o uso apenas do magnésio como tratamento profilático e ele se mostrou efetivo com uma redução significativa de frequência dos ataques migranosos e com baixo risco de eventos adversos. Dessa forma, recomenda-se o uso diário de 600 mg de magnésio elementar na forma de citrato de magnésio para a profilaxia da enxaqueca^{19,21}.

Recentemente, o uso de toxina botulínica A foi verificado em estudos e consta em diretrizes internacionais para tratamento preventivo da enxaqueca. A eficácia também já foi avaliada em estudos com tratamento de pacientes diagnosticados com enxaqueca crônica, sendo apenas a toxina botulínica e o topiramato os medicamentos preventivos com estudos em enxaquecas crônicas^{19,21,22,29}.

As infiltrações pericranianas de toxina botulínica A também podem ser utilizadas como tratamento adjuvante em alguns pacientes e sua eficácia tem sido verificada em estudos clínicos recentemente, porque esse tratamento já foi muito utilizado na prática clínica como medicação de uso compassivo na Europa, há alguns anos, por isso existem muitas referências bibliográficas de estudos abertos que comprovam, na maioria dos pacientes, uma melhora da qualidade de vida não somente na frequência das crises, mas também na intensidade da cefaleia e resposta ao tratamento sintomático^{19,21,22,29}.

Na prática clínica, recomendam-se doses de 100 a 200 U da toxina botulínica, de três a quatro meses e a resposta normalmente é obtida a médio e longo prazo. O seu uso é compatível com a manutenção da profilaxia oral, sem aumento dos efeitos adversos, e os efeitos adversos da própria infiltração tendem a ser locais e transitórios, o que facilita o seu uso como terapia profilática adjuvante²².

Outros medicamentos com poucos estudos e que seriam utilizados como tratamento de segunda linha são as associações como a de dois derivados de ergotamina e também a melatonina. Esses medicamentos possuem evidência de eficácia, mas não são recomendados usualmente como tratamento profilático da enxaqueca^{19,21}.

Além dos tratamentos mencionados nas diretrizes, estão sendo desenvolvidos anticorpos monoclonais para prevenção da enxaqueca, tendo em vista as evidências do CGRP como causador da enxaqueca. Atualmente, existem quatro moléculas em desenvolvimento, sendo três delas anticorpos monoclonais humanizados (eptinezumab, fremanezumab e galcanezumab), que se ligam ao CGRP, e um anticorpo monoclonal totalmente humano (erenumab), que se liga ao receptor CGRP³⁰.

Os estudos clínicos até então mostram que as quatro moléculas possuem eficácia comparável aos medicamentos orais já disponíveis e as seguranças em curto prazo parecem muito favoráveis, pois se mostram semelhantes ao placebo. Esses dados de segurança dessa nova abordagem de tratamento prometem um grande avanço na terapia profilática, porém os médicos ainda levantam muitas questões práticas com a introdução desses medicamentos no mercado, como por exemplo, se esse perfil de segurança permanece a longo prazo³⁰.

Alternativamente, as diretrizes brasileiras descrevem que essa profilaxia também pode ser realizada por meio da acupuntura e da homeopatia, apesar da última ter uma limitação de informação científica que sustente seu uso³.

Independente da medicação de escolha, entende-se que o tratamento profilático deve ser realizado conforme a primeira forma de abordagem terapêutica descrita anteriormente, com ajuste de doses, iniciando com a menor dose em monoterapia e aumentando até atingir o objetivo terapêutico a fim de minimizar os eventos adversos e melhorar a adesão do paciente²¹.

Uma boa resposta terapêutica equivale à redução de no mínimo 50% da frequência e gravidade dos ataques de enxaqueca associado a uma melhora significativa na qualidade de vida. O tratamento profilático deve ser mantido por pelo menos três meses, porém o benefício clínico pode levar algum tempo para ser obtido^{21,31}. Na diretriz brasileira, recomenda-se que, quando obtido o

resultado desejado após seis meses de profilaxia, o medicamento deve ser retirado e o caso reavaliado³.

A maioria dos medicamentos preventivos pode ter um efeito teratogênico, por conta disso, as mulheres em idade fértil elegíveis à profilaxia devem utilizar uma contracepção segura durante a realização do tratamento. Tendo isso em vista, o tratamento profilático durante a gravidez deve ser limitado a situações especiais e, quando necessário, devem ser preferidos os medicamentos de menor risco ao feto. De qualquer forma, durante a escolha da terapia, os médicos devem se atentar às comorbidades e individualidades de cada paciente, assim como contraindicações e os riscos associados ao uso dos medicamentos^{21,32}.

5. DISCUSSÃO

Apesar do mecanismo da doença não estar totalmente elucidado, assim como sua progressão, essa busca encontrou os fatores de risco que constituem uma importante fonte de conhecimento para o manejo clínico, principalmente não farmacológico. Os fatores de risco foram classificados em fatores de risco modificáveis e não modificáveis. Dentre os fatores não modificáveis, destaca-se a vulnerabilidade genética como principal, sendo de alta relevância para um diagnóstico mais preciso e representando o único agente causal já definido nos estudos de enxaqueca^{6,4,9-11}.

Outro fator não modificável de destaque é o gênero feminino, que engloba não somente o gênero em si, mas toda uma condição fisiológica de alteração hormonal e ciclo menstrual que colocam a mulher em um estado de maior susceptibilidade à cronificação da doença. Nesse fator de risco é importante ressaltar que a menstruação não foi considerada um fator de risco nos estudos, mas sim um fator desencadeante no subtipo específico denominado enxaqueca menstrual, que se caracteriza por apresentar crises com a menstruação em pelo menos dois de três ciclos menstruais^{5,12-14}.

Esses e os outros fatores de risco apresentados como não modificáveis neste trabalho, são em sua maioria de fácil identificação e são importantes ferramentas para uma boa avaliação de prognóstico da enxaqueca e, dessa forma, o médico possui mais conhecimento para escolha da melhor terapia para o paciente^{3,5,12-14}.

Por meio dos resultados obtidos, foi possível verificar que quando entramos nos fatores de risco modificáveis, eles se tratam, em sua maioria, de comorbidades associadas à enxaqueca, como a depressão, ansiedade, obesidade, distúrbios psiquiátricos, de sono, entre outras doenças que foram verificadas em frequência significativamente maior nos pacientes com enxaqueca crônica quando comparada à enxaqueca episódica e, sendo assim, seus mecanismos fisiopatológicos podem estar de algum modo relacionados aos mecanismos de progressão da enxaqueca^{5,13,15,16,18}.

Destaca-se também, o uso excessivo de medicamento de crise como fator de risco. Com relação a esse fator é importante ressaltar que a cefaleia induzida por medicação é uma outra condição, como uma comorbidade, que

pode estar presente nos pacientes com enxaqueca e pode interferir nessa progressão para a enxaqueca crônica. Entretanto, no diagnóstico de enxaqueca crônica (acima de 15 crises, sendo pelo menos 8 migranosas por mês) não se considera as cefaleias induzidas por medicação^{4,5,13,17}.

A alta frequência das crises, assim como o abuso de medicamentos sintomáticos e outros fatores de risco para progressão e manifestação da enxaqueca crônica, só demonstram e, reafirmam cada vez mais, a necessidade de uma abordagem terapêutica profilática, para prevenir que o paciente atinja um estado de maior incapacidade da doença^{5,13}.

O tratamento da enxaqueca envolve diversas questões e por meio da verificação de diferentes diretrizes foi possível verificar que o tratamento preventivo e o tratamento de crise na realidade caminham juntos para o mesmo fim, a melhora da qualidade de vida do paciente. É importante ressaltar que a medicação de crise é apenas sintomática, mas constitui um papel importante para o alívio dos sintomas de crise, apesar de possui riscos associados, como o seu consumo excessivo que pode acabar prejudicando o tratamento. Por conta disso, recomenda-se que esses medicamentos tenham uma restrição com dosagem mensal máxima e os médicos também devem educar seus pacientes continuamente sobre as vantagens e os perigos dos medicamentos sintomáticos^{3,17,19-22}.

Tendo isso em vista, paciente com mais de quatro crises por mês são considerados elegíveis à associação da terapia profilática e a escolha dessa terapia vai depender de diversos fatores como comorbidades do paciente, interações medicamentosas ou alimentares, contraindicações e eventos adversos dos medicamentos de escolha e até mesmo o custo do tratamento, iniciando sempre com doses baixas, de modo a garantir uma melhor segurança no uso desses medicamentos^{3,19-22,31,32}.

Foram selecionados os principais medicamentos de cada classe terapêutica encontrada na busca para a verificação da indicação de profilaxia no Brasil, são eles: propranolol, candesartana, lisinopril, flunarizina, divalproato de sódio, topiramato, amitriptilina, metisergina e a toxina botulínica A. Dentre eles os que continham a indicação em bula para profilaxia da enxaqueca foram: propranolol, flunarizina divalproato de sódio, topiramato e toxina botulínica A. A bula da metisergina nem estava disponível no site da ANVISA (Agência

Nacional de Vigilância Sanitária), pois esse medicamento foi retirado do mercado nacional pelo seu fabricante^{19-22,33}.

São citados como classes terapêuticas de uso profilático nas diretrizes brasileiras: os beta bloqueadores, antidepressivos tricíclicos e anticonvulsivantes. Isso pode estar ligado ao fato de muitas das classes de medicamentos mencionadas em outros países não estarem nas diretrizes nacionais. Entretanto, a amitriptilina mostra que, mesmo nas classes mencionadas, existe uma contradição e um provável uso *off label*. Além disso, as diretrizes brasileiras apresentaram um caráter de urgência no tratamento da enxaqueca, com enfoque maior no tratamento agudo da enxaqueca quando comparada às diretrizes internacionais^{3,19-22}.

Uma abordagem interessante é a terapia adjuvante com infiltrações de toxina botulínica, que se mostraram eficazes e seguras para o uso concomitante com as medicações orais. Essa é uma estratégia relevante principalmente para os pacientes com enxaqueca crônica, que só possuem estudo de eficácia com o topiramato como medicação preventiva oral. De forma geral, os tratamentos profiláticos têm mostrado redução significativa da frequência de crises e estudos clínicos recentes com anticorpos monoclonais parecem promissores para o avanço dessa terapia no que diz respeito a tolerabilidade¹⁹⁻³¹. Além disso, a adoção de medidas não farmacológicas na enxaqueca é de extrema importância e com a associação dessa abordagem é possível considerar os fatores de risco e desencadeadores específicos de cada indivíduo^{3,5,11,13}.

6. CONCLUSÃO(ÕES)

A enxaqueca é um dos distúrbios de cefaleia mais prevalentes no mundo, com alto grau de incapacitação. A progressão da doença para enxaqueca crônica ocorre em uma pequena parcela dos pacientes, mas apresenta um grande impacto na qualidade de vida. Isso mostra a relevância da identificação desses fatores de risco e desencadeadores nos pacientes a fim de propor tratamentos mais eficientes, farmacológicos e não farmacológicos.

Nos tratamentos farmacológicos deve-se considerar um tratamento profilático sempre que o paciente for elegível, visando à redução da frequência das crises e conseqüentemente, a redução da medicação de crise, melhorando assim a qualidade de vida do paciente. Na profilaxia é importante que o neurologista tenha uma visão individualizada do tratamento, considerando as comorbidades e tratamentos concomitantes dos pacientes durante a escolha da medicação preventiva a fim de melhorar a segurança de uso. Além disso, a educação continuada para conscientização dos pacientes é de extrema relevância para facilitar a adesão, tendo em vista que é um tratamento em longo prazo.

A associação com a toxina botulínica se mostrou uma alternativa interessante, principalmente para pacientes com enxaqueca crônica, para os quais existem poucos estudos com medicação preventiva. Atualmente, os avanços dos estudos com os anticorpos monoclonais iniciam um grande passo para a melhora da tolerabilidade dessas medicações.

Sendo assim, os tratamentos profiláticos em adultos se mostram promissores como uma terapia em longo prazo associada aos medicamentos de crise com uso controlado. Entretanto, são necessários mais estudos de eficácia para o uso dessas medicações nos quadros de enxaqueca crônica.

7. BIBLIOGRAFIA

1 World Health Organization. **Headache disorders**. Fact sheet atualizado em Abril 2016. Disponível em <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs277/en/>>. Acesso em 26/07/2017.

2 World Health Organization. **How common are headaches?** Online Q&A Atualizado em Fevereiro 2014. Disponível em <http://www.who.int/features/qa/25/en/>>. Acesso em 26/07/2017.

3 Pinto MEB, Wagner HL, Klafke A, Ramos A, Stein AT, Castro Filho ED, Pereira CF, Sarmiento E. Projeto Diretrizes: Associação Médica de Medicina e Conselho Federal de Medicina. **Cefaleias em Adultos na Atenção Primária à Saúde: Diagnóstico e Tratamento**. Publicado em 30 de junho de 2009. Disponível em http://www.sbmfc.org.br/media/file/diretrizes/06Cefaleias_em_Adultos_na_Atencao_Primaria.pdf>. Acesso em 29/07/2017.

4 Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). **The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition**. Publicado em 2013. Disponível em http://www.ihs-headache.org/binary_data/1437_ichd-iii-beta-cephalalgia-issue-9-2013.pdf>. Acesso em 28/07/2017.
http://www.ihs-headache.org/binary_data/2087_ichd-3-beta-versao-pt-portuguese.pdf

5 Giacomozzi, ARE; Vindas, AP; Junior, AAS; et al. **Consenso latino-americano para as diretrizes de tratamento da migrânea crônica**. Arquivo de Neuro Psiquiatria, V. 71, no.7. São Paulo, 2013.

6 Goadsby, PJ. **Pathophysiology of migraine**. Annals of Indian Academy of Neurology. V. 15, Pag. 15-22, 2012.

7 Vincent, MB. **Fisiologia da Enxaqueca**. Arquivo de Neuro Psiquiatria, V. 56, n.4. São Paulo, 1998.

8 A collaborative project of World Health Organization and Lifting The Burden. **Atlas of headache disorders and resources in the world**. [S.l.: s.n], 2011. Disponível em <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44571/1/9789241564212_eng.pdf>. Acesso em 05/08/2017.

9 Goadsby, PJ; Lipton, RB; Ferrari, MD. **Migraine - Current Understanding and Treatment**. New England Journal of Medicine, 346:257-270, Jan. 2002.

10 Peixoto, MJC. **Genética da enxaqueca**. Dissertação de Mestrado Integrado em Medicina submetida ao Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar da Universidade de Porto, 2011.

11 Carezzato, NL; Hortense, P. **Migrânea: etiologia, fatores de risco, desencadeantes, agravantes e manifestações clínicas**. Revista Rene, 15(2): 334-42. Mar.-abr. 2014.

12 Aggugia, M; Saracco, MG. **Pathophysiology of migraine chronification**. Neurological Sciences, 31 (1):15-17. Jun. 2010.

13 Cho, SJ; Chu, MK. **Risk Factors of Chronic Daily Headache or Chronic Migraine**. Current Pain and Headache Reports, 19:465. Jan. 2015.

14 Pahim, LS; Menezes AMB; Lima, R. **Prevalência e fatores associados à enxaqueca na população adulta de Pelotas, RS**. Revista Saúde Pública 40(4), 2006.

15 Tietjen, GE; Peterlin, BL; Brandes, JL; Hafeez, F et al. **Depression and Anxiety: Effect on the Migraine–Obesity Relationship**. Headache - The Journal of Head and Face Pain, V. 47 (6) Pages: 866-875. Jun. 2017.

- 16 Zampieri, MAJ; Tognola, WA; Galego, JCB. **Patients with chronic headache tend to have more psychological symptoms than those with sporadic episodes of pain.** Arquivos de Neuro-Psiquiatr. vol.72 no.8 São Paulo, Aug. 2014.
- 17 Pageler, L; Savidou, I; Limmroth, V. **Medication-overuse Headache.** Current Pain and Headache Reports, 9:430–435. Germany, 2005.
- 18 Smith, TR. **Epidemiology and impact of headache: an overview.** Primary Care: Clinics in Office Practice. Volume 31, Issue 2, Pag. 237-241. Jun., 2004.
- 19 Pringsheim, T; Davenport, WJ; Mackie, G; Worthington, I; Aubé, M; Christie, SN; Gladstone, J; Becker, WJ on behalf of the Canadian Headache Society Prophylactic Guidelines Development Group. **Canadian Headache Society Guideline for Migraine Prophylaxis.** Canadian Journal of Neurological Sciences, V. 39, N. 2 (2). March, 2012.
- 20 Lanteri-Minet et al. **Revised French guidelines for the diagnosis and management of migraine in adults and children.** The Journal of Headache and Pain, 15:2, 2014.
- 21 Sarchielli, P; Granella, F et al. **Italian guidelines for primary headaches: 2012 revised version.** Journal of Headache Pain, 13 (Suppl 2):S31–S70, 2012.
- 22 Grupo de estudio de cefaleas. **Guía Oficial para el diagnóstico y tratamiento de las cefaleas.** Guías oficiales de la Sociedad Española de Neurología, N°2. 2011.
- 23 Linde, K; Rossnagel, K. **Propranolol for migraine prophylaxis.** Cochrane Database of Systematic Reviews, Issue 2, 2004.
- 24 Tronvik, E; Stovner, LJ; Helde, G; Sand, T; Bovin, G. **Prophylactic treatment of migraine with an angiotensin II receptor blocker.** JAMA, 289:65-9, 2003.

25 Ashtari et al. **A double-blind, randomized trial of low-dose topiramate vs propranolol in migraine prophylaxis.** Acta Neurologica Scandinavica, 118: 301–305, 2008.

26 Dodick, DW et al. **Topiramate Versus Amitriptyline in Migraine Prevention: A 26-Week, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Double-Dummy, Parallel-Group Noninferiority Trial in Adult Migraineurs.** Clinical Therapeutics, V. 31, Number 3, 2009.

27 Ozyalcin, S; Talu, GK; Kiziltan, E; Yucel, B; Ertas, M; Disci R. **The efficacy and safety of venlafaxine in the prophylaxis of migraine.** Headache, 45:144-52, 2005.

28 D’Onofrio, F; Raimo, S; Spitaleri, D. et al. **Usefulness of nutraceuticals in migraine prophylaxis.** Neurological Sciences V.38(Suppl 1): 117, 2017.

29 Aurora, SK; Gawel, M; Brandes, JL; Pokta, S; VanDenburgh, AM. **Botulinum toxin type A prophylactic treatment of episodic migraine: a randomized double blind placebo controlled exploratory study.** Headache, 47:486-99, 2007.

30 Paemeleire, K; MaassenVanDenBrink, A. **Calcitonin-gene-related peptide pathway mAbs and migraine prevention.** Current opinion in neurology. V. 31. February, 2018.

31 Shapiro, RE et al. **Preventive Treatment of Migraine.** Headache - The Journal of Head and Face Pain. 52;S2:65-69, 2012.

32 Estemalik,E. and Tepper, S. **Preventive treatment in migraine and the new US guidelines.** Neuropsychiatric Disease and Treatment, 9: 709–720, 2013.

33 ANVISA. Bulário eletrônico. Disponível em:

http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/index.asp. Acesso em: Março, 2018.

27/04/2018 Carolina Alvs Rocha
Data e assinatura do aluno(a)

27/04/18 [Assinatura]
Data e assinatura do orientador(a)