

Catarina Martinho Pires Marques

Enxaqueca: da teoria à prática

Monografia realizada no âmbito da unidade de Estágio Curricular do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, orientado pela Professora Doutora Maria Graça Ribeiro Campos e apresentada à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

Julho 2016



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Catarina Martinho Pires Marques

Enxaqueca: da teoria à prática

Monografia realizada no âmbito da unidade de Estágio Curricular do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, orientado pela Professora Doutora Maria Graça Ribeiro Campos e apresentada à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

Julho 2016



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Eu, Catarina Martinho Pires Marques, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o nº 2011143475, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo da Monografia apresentada à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, no âmbito da unidade de Estágio Curricular. Mais declaro que este é um trabalho original e que toda e qualquer afirmação ou expressão, por mim utilizada, está referenciada na Bibliografia desta Monografia, segundo os critérios bibliográficos legalmente estabelecidos, salvaguardando sempre os Direitos de Autor, à exceção das minhas opiniões pessoais.

Coimbra, 13 de julho de 2016.

(Catarina Martinho Pires Marques)

Agradecimentos

Gostaria de agradecer...

Aos meus familiares que sempre me apoiaram e permitiram que fosse possível chegar até aqui.

Às minhas amigas, Inês e Tânia, que estiveram sempre ao meu lado e com quem partilhei estes últimos cinco anos.

A todos os professores que participaram na minha formação, contribuindo para a minha formação académica, pessoal e profissional. Todos eles influenciaram, em maior ou menor grau, aquilo que sou hoje.

À Professora Doutora Maria da Graça Campos pela orientação prestada na elaboração desta Monografia.

Resumo

A enxaqueca é uma cefaleia primária que afeta cerca de 11 % da população ocidental. Afeta três vezes mais as mulheres do que os homens e é mais prevalente entre os 25 e os 55 anos.

Manifesta-se por uma dor unilateral, pulsátil, moderada ou severa e surge muitas vezes associada a náuseas e/ou vômitos, foto e fonofobia, sensibilidade aos odores, que pode durar, geralmente, entre 4 a 72 horas. É agravada por atividade e pode ou não ocorrer aura.

O seu impacto económico é considerável, contando com custos diretos (relacionados com os cuidados de saúde) e indiretos (perda de dias de trabalho ou de capacidade funcional).

A fisiopatologia da enxaqueca ainda não é totalmente conhecida. Inicialmente manifesta-se por pródromos, com potencial envolvimento do hipotálamo, tronco cerebral, córtex e sistema límbico. Segue-se uma onda de lenta propagação de despolarização/excitação seguida de hiperpolarização/inibição nos neurónios corticais e da glia (Depressão Cortical). Finalmente, ocorre a fase de dor, em que a via trigeminovascular está envolvida, com ativação de nociceptores meníngeos. Muitas moléculas estão envolvidas nesta fase, incluindo moléculas pro-inflamatórias, verificando-se vasodilatação.

O tratamento farmacológico pode fazer-se apenas na fase aguda, através de triptanos e AINEs, ou ser necessário uma terapêutica profilática, onde entram várias classes de fármacos (beta-bloqueantes, antagonistas dos canais de cálcio, antidepressivos, antiepiléticos e AINEs).

A utilização concomitante destes dois tipos de terapêuticas pode originar frequentemente interações farmacológicas pelo que a escolha dos fármacos deve ser bem ponderada. Apesar da existência de várias opções terapêuticas ainda nenhuma se revelou suficientemente eficaz.

Palavras-chave: cefaleia, enxaqueca, hipotálamo, córtex cerebral, nervo trigémio, triptanos, propranolol, flunarizina, amitriptilina, ácido valpróico, AINEs.

Abstract

Migraine is a primary headache that affects about 11 % of the Western population. It affects three times more women than men and is more prevalent among 25 to 55 years.

Appear as unilateral, pulsating, moderate or severe pain, often associated with nausea and/or vomiting, photo and phonophobia, sensitivity to odors and can last, usually between 4 and 72 hours. Become more intense with activity and may occur with aura.

Its economic burden is considerable, with direct costs (related to health care) and indirect (lost days of work or functional ability).

The pathophysiology of migraine is still not fully known. Initially manifested by prodrome with potential involvement of the hypothalamus, brainstem, cortex and limbic system. The following is a slow wave propagating depolarization / hyperpolarization followed by exciting / inhibition in cortical neurons and glia (Cortical Depression). Finally, there is the phase of pain, in which trigeminovascular pathway is involved with meningeal nociceptors activation. Many molecules are involved at this stage, including pro-inflammatory molecules, with vasodilation.

Pharmacological treatment may take place in the acute phase, using triptans and NSAIDs. Prophylactic therapy could be required, where they enter various classes of drugs (beta-blockers, calcium channel antagonists, antidepressants, antiepileptics and NSAIDs). The concomitant use of these two types of therapeutics can often originates drug interactions. Because of this, the choice of drug should be chosen carefully. Although there are several treatment options, none has proved yet sufficiently effective.

Keywords: headache, migraine, hypothalamus, cerebral cortex, trigeminal nerve, triptans, propranolol, flunarizine, amitriptyline, valproic acid, NSAIDs.

Índice

Resumo	3
Abstract	4
Índice	5
Índice de imagens.....	8
Índice de tabelas.....	8
Abreviaturas.....	9
1 Introdução	10
2 Cefaleias	10
2.1 Enxaqueca.....	11
2.1.1 Co-morbilidades	11
2.2 Cefaleia tipo tensão.....	11
2.3 Cefaleias trigémimo-autonómicas	12
2.3.1 Cefaleia em salvas.....	12
2.3.2 Cefaleia hemicrânia paroxística	13
2.3.3 Cefaleia unilateral neuralgiforme, de curta duração acompanhada de injeção conjuntival e lacrimejo.....	13
2.4 Cefaleia por uso excessivo de medicação.....	13
3 Sintomas e sinais de alarme	13
4 Epidemiologia	14
4.1 Incidência	14
4.2 Prevalência.....	15
4.2.1 Idade	15
4.2.2 Sexo	16
4.2.3 Raça e região geográfica.....	16
5 Impacto económico	17
5.1 LWDE	17

5.2	Severidade da doença	18
6	Mecanismo da doença	19
6.1	Pródromos	20
6.2	Depressão Cortical (CSD)	22
6.3	Via trigeminovascular	22
7	Tratamento da enxaqueca.....	24
7.1	Tratamento não farmacológico	24
7.2	Tratamento farmacológico	25
7.2.1	Tratamento da crise de enxaqueca	25
7.2.1.1	Antieméticos.....	25
7.2.1.2	Analgésicos e Anti-Inflamatórios Não-Esteroides.....	26
7.2.1.3	Triptanos	26
7.2.1.3.1	Sumatriptano.....	27
7.2.1.3.2	Naratriptano	27
7.2.1.3.3	Zolmitriptano.....	28
7.2.1.3.4	Rizatriptano	28
7.2.1.3.5	Eletriptano	28
7.2.1.3.6	Almotriptano.....	28
7.2.1.3.7	Frovatriptano	29
7.2.1.4	Ergotamina e di-hidroergotamina	29
7.2.2	Tratamento profilático da enxaqueca	29
7.2.2.1	Beta-bloqueantes	30
7.2.2.2	Antagonistas dos canais de cálcio	30
7.2.2.3	Antidepressivos.....	30
7.2.2.4	Antiepiléticos.....	31
7.2.2.5	Fármacos úteis na enxaqueca menstrual.....	31
7.2.3	Interações medicamentosas	31
7.2.3.1	Interações entre beta-bloqueantes e medicação para o tratamento agudo.....	32

7.2.3.2	Interações entre antagonistas dos canais de cálcio e medicação para o tratamento agudo.....	33
7.2.3.3	Interações entre antidepressivos e medicação para o tratamento agudo..	33
7.2.3.4	Interações entre antiepiléticos e medicação para o tratamento agudo.....	33
8	Intervenção farmacêutica	33
9	Conclusões	34
10	Bibliografia.....	35
	Anexos.....	37

Índice de imagens

Figura 1 – Prevalência género e idade-específica da enxaqueca, estimada com base em 21 estudos populacionais que utilizaram os critérios IHS, nos Estados Unidos da América. (Lipton <i>et al.</i> , 2001).....	16
Figura 2 – Prevalência da enxaqueca por região geográfica, aos 40 anos, baseada em 21 estudos populacionais que utilizaram os critérios de diagnóstico IHS. Intervalos de confiança de 95 %. (Lipton <i>et al.</i> , 2001).....	17
Figura 3 – Percentagem cumulativa de todos os LWDE devido a enxaqueca em mulheres (a) e homens (b) em função da percentagem de doentes com enxaqueca. (Lipton <i>et al.</i> , 1997).....	18
Figura 4 – Custo dos cuidados médicos para a enxaqueca de acordo com o grau de severidade da doença. (Lipton <i>et al.</i> , 1997).....	19
Figura 5 – Taxa de desemprego no início do estudo, passado um ano e passados dois anos, em função do grau de severidade da enxaqueca. (Lipton <i>et al.</i> , 1997).....	19
Figura 6 – Via hipotálamo-parassimpático para a ativação dos nociceptores das meninges por neurónios que regulam a homeostase, ritmo circadiano e funções autonómicas. (Burstein <i>et al.</i> , 2015).....	20
Figura 7 – Ilustração conceptual de como a carga alostática do tronco cerebral permite ou impede a enxaqueca em resposta a alterações idênticas no ambiente interno e externo. (Burstein <i>et al.</i> , 2015).....	21
Figura 8 – Anatomia da via trigeminovascular. (Burstein <i>et al.</i> , 2015)	23

Índice de tabelas

Tabela 1 – Idade de início da enxaqueca. Adaptado de (Lipton <i>et al.</i> , 2001).....	15
Tabela 2 – Incidência da enxaqueca. Adaptado de (Lipton <i>et al.</i> , 2001).....	15
Tabela 3 – Escala de severidade da enxaqueca. Adaptado de (Lipton <i>et al.</i> , 1997).....	18
Tabela 4 – Terapêutica sintomática não específica da enxaqueca. Adaptado de (Sociedade Portuguesa de Cefaleias, 2010).....	26

Abreviaturas

AAS – Ácido Acetilsalicílico

AINEs – Anti-Inflamatórios Não-Esteróides

AIT – Acidente Isquémico Transitório

ATP – Adenosina Trifosfato

AVC – Acidente Vascular Cerebral

BHE – Barreira Hemato-Encefálica

CGRP – *Calcitonin gene-related protein* (Péptido relacionado com o gene da calcitonina)

CSD – *Cortical Spreading Depression* (Depressão Cortical)

CYP450 – Citocromo P450

IHS – *International Headache Society* (Sociedade Internacional de Cefaleias)

LWDE – *Lost Workday Equivalents* (Equivalentes de dias perdidos)

MAO-A – Monoaminoxidase-A

MT – *Migraine Threshold*

NaCl – Cloreto de sódio

NF-kB – *Nuclear factor-kB* (Fator Nuclear kB)

NO – Óxido Nítrico

OMS – Organização Mundial de Saúde

SpV – *Spinal trigeminal nucleus* (Núcleo Trigeminal Espinal)

SSN – *Superior Salivatory Nucleus* (Núcleo Salivatório Superior)

I Introdução

A enxaqueca é um tipo de cefaleia que afeta cerca de 11 % da população, muitas vezes para toda a vida. É, por isso, uma patologia com elevada prevalência, mas que tende a ser desvalorizada por muitos, classificando-a como uma “simples dor de cabeça”.

O facto de ser uma doença tão comum leva a que muitos dos doentes não procurem um médico. Por este motivo, a enxaqueca encontra-se sub-diagnosticada.

A doença pode ser bastante limitante, diminuindo a produtividade dos indivíduos e a sua qualidade de vida. A OMS classifica a enxaqueca entre as 20 principais causas de perda de anos de vida saudável a nível mundial.¹

Pretende-se, por isso, fazer uma abordagem geral da doença, da sua terapêutica farmacológica e não-farmacológica e da intervenção prática que um farmacêutico pode ter junto dos doentes numa farmácia de oficina.

2 Cefaleias

As cefaleias, ou dores de cabeça, podem ser de vários tipos e até ocorrer mais do que um tipo de cefaleia no mesmo indivíduo. O estudo da enxaqueca tem sido difícil devido ao facto de ter uma componente subjetiva, uma grande variabilidade da intensidade da dor (episódios mais graves do que outros), duração, frequência, manifestações associadas e ausência de marcadores biológicos.

Para tentar minimizar esta dificuldade, foi publicada em 1988 uma classificação e definição dos critérios de diagnóstico, elaborada pela IHS.² A classificação mais recente é a ICHD-3-beta, publicada em 2013.³

Esta classificação divide as cefaleias em três grupos:

- 1) Cefaleias primárias;
- 2) Cefaleias secundárias;
- 3) Neuropatias cranianas dolorosas, outras dores faciais e outras cefaleias.

As cefaleias mais comuns nos cuidados de saúde primários e, também, onde se inclui a enxaqueca, são as cefaleias primárias. As cefaleias primárias incluem a enxaqueca, cefaleias do tipo tensão, cefaleias trigémino-autonómicas (onde se inclui a cefaleia em salvas), entre outras. Das cefaleias secundárias destacam-se, nos cuidados de saúde primários, as cefaleias por uso excessivo de medicamentos.¹

O diagnóstico é complexo, podendo coexistir, como já disse, vários tipos de cefaleia no mesmo indivíduo, pelo que deve sempre ser feito por um médico. No entanto, considero

importante referir algumas características diferenciadoras dos tipos de cefaleias suprarreferidos.

2.1 Enxaqueca

A enxaqueca é uma cefaleia idiopática, episódica e recorrente, que se manifesta por crises que duram geralmente entre 4 a 72 horas. A dor é unilateral, pulsátil, moderada ou severa e surge muitas vezes associada a náuseas e/ou vômitos, foto e fonofobia e sensibilidade aos odores.^{1,2} Pode também ser acompanhada de alodínia (sensibilidade da pele) e fraqueza muscular.⁴ É comum que a atividade física aumente a intensidade da dor, pelo que durante as crises o doente procura o repouso, locais escuros e silenciosos.^{1,2}

Nas crianças as crises podem ser mais curtas, a dor tende a ser bilateral, menos frequentemente pulsátil mas com sintomas gastrointestinais mais marcados.

A enxaqueca pode ocorrer sem aura ou com aura. A aura consiste em sintomas neurológicos, que se desenvolvem e perduram entre 5 a 60 minutos, ocorrendo antes da cefaleia.¹ Estes sintomas neurológicos têm origem no córtex e/ou tronco cerebral, e podem ser, por exemplo, perturbações visuais como hemianopsia (perda parcial ou completa da visão numa das metades do campo visual de um ou ambos os olhos) ou um escotoma cintilante que se expande (perturbações no córtex visual). Podem ocorrer ainda parestesias unilaterais na mão, braço ou face (perturbações no córtex somatosensorial), disfasia (perturbações na área da fala) e ainda tremor e fraqueza muscular unilateral (perturbações no córtex motor ou gânglios basais).^{1,4}

2.1.1 Co-morbilidades

As co-morbilidades referem-se a patologias que ocorrem num mesmo indivíduo mais do que por coincidência, existindo uma verdadeira associação entre elas.

Estão descritas como co-morbilidades da enxaqueca desordens psiquiátricas (depressão, ansiedade, pânico, doença bipolar), neurológicas (epilepsia, síndrome de Tourette), vasculares (doença de Raynaud, hipertensão arterial, AVC isquémico, AVC sub-clínico, anormalidades na substância branca), cardíacas (abertura do forâmen oval, prolapso da válvula mitral, aneurisma do septo auricular) e ainda apneia do sono, asma, alergia ou lupus eritematoso sistémico.⁵

2.2 Cefaleia tipo tensão

A cefaleia de tipo tensão pode ser episódica ou crónica. A dor caracteriza-se por ser tipo pressão ou aperto e é sentida no pescoço. Habitualmente é bilateral, de intensidade leve a

moderada e não se agrava com a atividade física. As duas formas de cefaleia tipo tensão podem acompanhar-se de fono e fotofobia e também náuseas, mas estas só na forma crónica.²

A cefaleia tipo tensão episódica caracteriza-se por crises recorrentes, entre 1 a 14 dias por mês, durando cada uma entre minutos a dias e sem sintomas entre elas. Este tipo de cefaleia pode ainda dividir-se em pouco frequente e frequente, consoante a sua frequência mensal. A cefaleia tipo tensão crónica ocorre pelo menos durante 15 dias por mês e durante, pelo menos, 6 meses.^{1,2}

Qualquer tipo de cefaleias de tensão pode estar, ou não, associado a perturbações dos músculos pericranianos.²

2.3 Cefaleias trigémino-autonómicas

A classificação das cefaleias trigémino-autonómicas sofreu alterações na última classificação da IHS. Atualmente consideram-se as seguintes:

- Cefaleia em salvas (episódica ou crónica);
- Cefaleia hemicrânia paroxística (episódica ou crónica);
- Cefaleia de curta duração unilateral, neuralgiforme com hiperémia conjuntival e lacrimejo;
- Cefaleia trigémino-autonómica provável.³

2.3.1 Cefaleia em salvas

A cefaleia em salvas caracteriza-se por acessos (salvas) de dor severa, estritamente unilateral de localização orbitária, supraorbitária, temporal (ou combinações destes locais), que duram entre 15 minutos a 3 horas (tipicamente 30 a 60 minutos). Os acessos ocorrem desde uma vez em cada dois dias até oito vezes por dia. A dor está associada a hiperemia conjuntival ipsilateral, lacrimejo, congestão nasal, rinorreia, sudorese da região frontal e da face, miose, ptose e/ou edema da pálpebra, com ou sem agitação.^{2,3}

Na forma episódica, os doentes podem ter períodos de remissão de meses ou anos. Já na forma crónica não ocorrem esses períodos de remissão.

A cefaleia em salvas crónica pode ser primária ou evoluir a partir de uma cefaleia em salvas episódica. Alguns doentes podem também evoluir da forma crónica para a forma episódica.^{1,2}

A cefaleia em salvas afeta principalmente os homens.¹

2.3.2 Cefaleia hemicrânia paroxística

A cefaleia hemicrânia paroxística é muito semelhante à cefaleia em salvas mas com menor duração, maior frequência e ocorre maioritariamente em mulheres. A forma crónica predomina relativamente à forma episódica.²

2.3.3 Cefaleia unilateral neuralgiforme, de curta duração acompanhada de injeção conjuntival e lacrimejo

Esta síndrome caracteriza-se por crises de dor unilateral que são muito mais breves do que as que ocorrem nas outras cefaleias trigémino-autonómicas. Habitualmente a dor ocorre acompanhada de lacrimejo e vermelhidão no olho do mesmo lado da dor.

Nestes doentes, deve fazer-se um exame neurológico e uma ressonância magnética cranioencefálica uma vez que pode ser prenunciador de lesão orgânica intracraniana, predominantemente da fossa posterior ou da glândula pituitária.

Ocorre mais frequentemente no sexo masculino do que no feminino.²

2.4 Cefaleia por uso excessivo de medicação

A cefaleia por uso excessivo de medicação é uma cefaleia secundária, ou seja, resulta do agravamento ou aparecimento de um novo tipo de cefaleia devido ao uso excessivo de medicamentos tomados para tratar a cefaleia ou outras dores.^{1,3}

Associa-se ao uso de analgésicos simples, durante 15 ou mais dias no mês ou a opiáceos, ergotamínicos ou triptanos, durante 10 ou mais dias por mês.

Manifesta-se, predominantemente, de manhã e é agravada inicialmente por tentativas de suspender a medicação. Habitualmente, a cefaleia desaparece no prazo de 2 meses após a suspensão da medicação.¹

3 Sintomas e sinais de alarme

Existem alguns sintomas e sinais de alarme que podem ser obtidos através da história do doente e que o farmacêutico deve saber reconhecer e encaminhar rapidamente para o médico. São eles:

- Cefaleia nova ou inesperada num determinado doente, ou com novas características;
- Cefaleia explosiva primária (cefaleia intensa de início súbito) – poderá indicar hemorragia subaracnóidea;
- Cefaleia com aura atípica (duração superior a 1 hora ou com parésia) – poderá ser um sintoma de AIT ou AVC;

- Aura sem cefaleia, sem história prévia de enxaqueca com aura – poderá ser um sintoma de AIT ou AVC;
- Aura que ocorre pela primeira vez num doente enquanto toma contraceptivos orais combinados – risco de AVC;
- Nova cefaleia em doente com mais de 50 anos ou numa criança – poderá ser um sintoma de arterite temporal ou tumor intracraniano;
- Cefaleia progressiva que piora ao longo de semanas – poderá indicar lesão intracraniana que ocupa espaço;
- Cefaleia associada ou agravada por mudanças de posição ou outros movimentos que aumentam a pressão intracraniana – pode indicar a presença de tumor intracraniano;
- Cefaleia de novo num doente com história de cancro ou infeção pelo vírus da imunodeficiência humana;
- Cefaleia associada a febre inexplicável – pode indicar meningite;
- Sinais neurológicos focais associados a cefaleia.¹

4 Epidemiologia

A enxaqueca é uma doença muito comum, sendo a patologia neurológica mais prevalente. Afeta cerca de 16,2 % da população portuguesa ao longo da vida (8,8 % na forma pura e 12,1 % associada a outras formas de cefaleias).²

Os estudos epidemiológicos são difíceis devido à natureza episódica e heterogénea da doença. Como também não existem marcadores biológicos, o diagnóstico é feito através de questionários ao doente e excluindo outras patologias.⁶ Os estudos devem ser realizados diretamente na população, uma vez que, sendo uma patologia tão comum, muitos dos doentes não consultam um médico e, por isso, os dados seriam inferiores aos reais.⁷ A classificação IHS veio simplificar os estudos epidemiológicos e trazer-lhes a validade de que necessitam.⁶

4.1 Incidência

A incidência refere-se à taxa de início de uma doença numa população definida. Assim, os estudos realizados neste âmbito são, normalmente, prospetivos e os indivíduos não sofrem, inicialmente, da doença.

Num dos maiores estudos realizados até ao momento para determinar a incidência da enxaqueca, foram entrevistados 10 000 indivíduos por telefone. Os resultados estão resumidos nas tabelas 1 e 2.

Através da análise destes dados podemos concluir que a enxaqueca com aura surge, habitualmente, em idades menores do que a enxaqueca sem aura e ambas ocorrem mais cedo no sexo masculino. A incidência da enxaqueca sem aura é superior à incidência da enxaqueca com aura em ambos os sexos.⁶

Tipo de enxaqueca Sexo	Com aura	Sem aura
Feminino	12 – 13 anos	14 – 17 anos
Masculino	5 – 10 anos	10 – 11 anos

Tabela 1 – Idade de início da enxaqueca. Adaptado de (Lipton *et al.*, 2001).

Tipo de enxaqueca Sexo	Com aura	Sem aura
Feminino	14,4/1000/ano	18,9/1000/ano
Masculino	6,6/1000/ano	10,1/1000/ano

Tabela 2 – Incidência da enxaqueca. Adaptado de (Lipton *et al.*, 2001).

4.2 Prevalência

A prevalência diz respeito à proporção de uma dada população que sofre da doença num determinado período de tempo.

Têm sido realizados inúmeros estudos de prevalência de enxaqueca. Uma meta-análise recente sugere que a variabilidade encontrada entre estudos que utilizam os mesmos critérios IHS se deve a diferenças no perfil sociodemográfico, como a idade, sexo, raça e região geográfica.⁶

4.2.1 Idade

A enxaqueca atinge a sua maior prevalência entre os 25 e os 55 anos, com o seu pico por volta dos 40 anos (Figura 1).^{6,7}

Alguns estudos mostram uma tendência para a frequência e severidade das crises diminuir com a idade. No entanto, foi identificado um subgrupo em que ocorreu aumento da frequência das crises com diminuição da sua severidade (cefaleia crónica diária desenvolvida da enxaqueca), que afeta cerca de 2 % da população. Isto pode também dever-se ao uso excessivo de medicação para o tratamento agudo da enxaqueca (num estudo realizado, 24 % dos doentes com cefaleia crónica diária utilizavam esta medicação de forma excessiva), mas

não em todos os casos (13 % - 54 % dos doentes estudados não utilizavam a medicação de forma excessiva).⁶

4.2.2 Sexo

A enxaqueca, até aos 12 anos, tem uma prevalência semelhante para os dois sexos. A partir dessa idade, a prevalência aumenta no sexo feminino em relação ao sexo masculino, numa razão de 3:1. É de salientar o facto da prevalência continuar aumentada no sexo feminino mesmo após os 80 anos, em que os fatores hormonais já deixaram de exercer a sua influência. (Figura 1).⁶

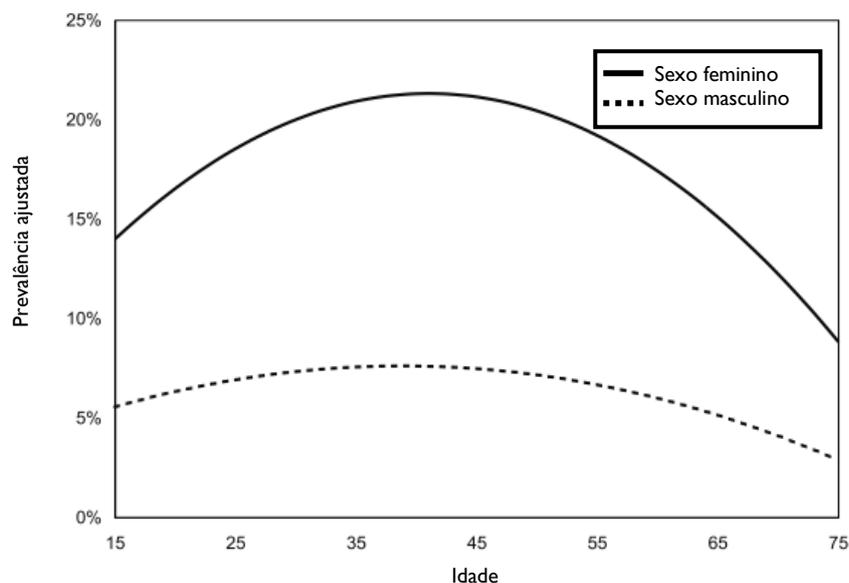


Figura 1 – Prevalência género e idade-específica da enxaqueca, estimada com base em 21 estudos populacionais que utilizaram os critérios IHS, nos Estados Unidos da América. Adaptado de (Lipton *et al.*, 2001).

4.2.3 Raça e região geográfica

Dos vários estudos existentes, destaca-se uma meta-análise de 21 estudos populacionais, em que foi observada uma maior prevalência de enxaqueca no continente americano e na Europa e menor na Ásia e África. Estes dados devem ser interpretados com cautela, uma vez que há poucos estudos na população africana e asiática (Figura 2).⁶

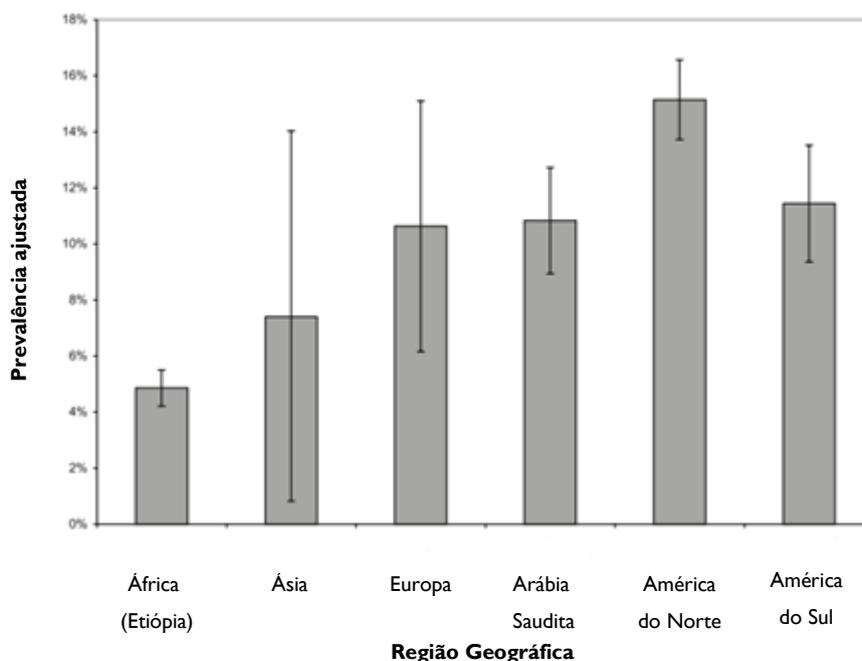


Figura 2 – Prevalência da enxaqueca por região geográfica, aos 40 anos, baseada em 21 estudos populacionais que utilizaram os critérios de diagnóstico IHS. Intervalos de confiança de 95 %. Adaptado de (Lipton *et al.*, 2001).

5 Impacto económico

Devido às limitações que as crises de enxaqueca trazem para os doentes e ao facto de terem a sua maior prevalência durante os anos de vida ativa, a doença tem custos elevados. Os custos podem ser diretos (custos associados ao tratamento – medicamentos, consultas médicas) e custos indiretos (dias de trabalho perdidos, baixa produtividade, comorbilidades), sendo que os custos indiretos representam a parcela maior.⁷

5.1 LWDE

Para melhor conseguir perceber o impacto da doença, estabeleceu-se o índice LWDE (*Lost Workday Equivalents*) que se calcula da seguinte forma:

$$LWDE = n^{\circ} \text{ de dias de ausência} + (\text{dias de trabalho com enxaqueca}) \times (1 - \% \text{ efetividade no trabalho})$$

Estima-se que, em média, os doentes falem entre 2 a 4 dias por ano ao trabalho. Contudo, em termos de LWDE, estima-se a doença cause a perda de 4 a 9 dias de trabalho por ano, pela redução de efetividade no trabalho.⁶

Os dados existentes mostram que 74 % das mulheres e 56 % dos homens que sofrem de enxaqueca têm, pelo menos, 1 LWDE por ano. Dois terços dos LWDE são devidos à falta de produtividade e não por ausência ao trabalho.

A distribuição de LWDE não é uniforme. 51 % das mulheres são responsáveis por 93 % dos LWDE, com pelo menos 6 LWDE por ano. Nos homens a situação é semelhante, sendo que 38 % dos homens são responsáveis por cerca de 90 % dos LWDE.

Para otimizar a relação custo-efetividade dos tratamentos, os tratamentos mais dispendiosos devem ser dirigidos para o segmento mais afetado em termos de LWDE.⁷

5.2 Severidade da doença

A severidade da doença é também um fator influenciador do impacto económico. A severidade é influenciada por três componentes:

- Intensidade da dor;
- Incapacidade;
- Resposta da dor ao tratamento.

A incapacidade é o ponto que mais peso tem no impacto económico. É importante conseguir otimizar o tratamento consoante o grau de severidade da doença (Tabela 3), uma vez que uma opção terapêutica pode ser a mais adequada para enxaqueca severa e não o ser para enxaqueca moderada e vice-versa. O custo do tratamento aumenta com o aumento do grau de severidade da doença (Figura 4), no entanto, a relação custo-efetividade é melhor ao dirigir os tratamentos mais dispendiosos para os graus de severidade mais elevados.

Grau	Descrição
1	Intensidade de dor baixa a moderada, sem limitações na sua atividade
2	Intensidade de dor elevada, sem limitações na sua atividade
3	Atividade moderadamente limitada
4	Atividade severamente limitada

Tabela 3 – Escala de severidade da enxaqueca. Adaptado de (Lipton et al., 1997).

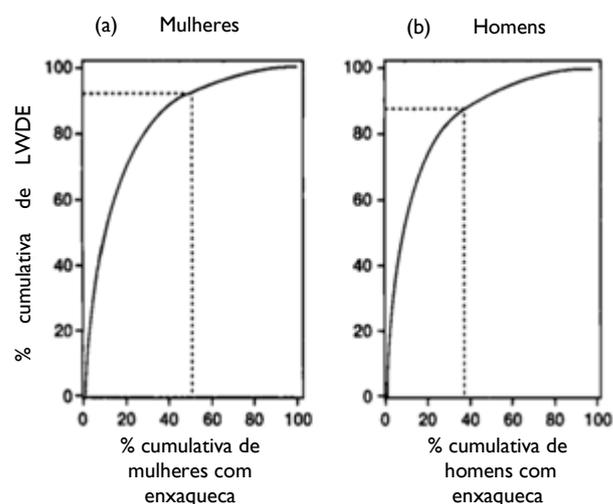


Figura 3 – Percentagem cumulativa de todos os LWDE devido a enxaqueca em mulheres (a) e homens (b) em função da percentagem de doentes com enxaqueca. Adaptado de (Lipton et al., 1997).

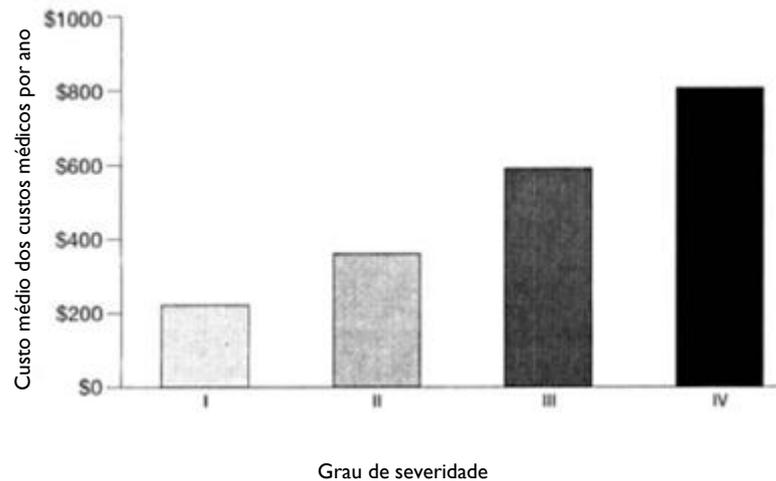


Figura 4 – Custo dos cuidados médicos para a enxaqueca de acordo com o grau de severidade da doença. Adaptado de (Lipton *et al.*, 1997).

A enxaqueca, devido à sua influência no desempenho das funções físicas e mentais, pode influenciar a empregabilidade. Num estudo analisado, com um *follow up* de dois anos, verificou-se que o desemprego aumenta grandemente com o aumento do grau de severidade da doença (Figura 5). O desemprego pode ser resultado de dificuldade em encontrar um emprego ou mesmo do despedimento. Isto é mais um dado importante que demonstra o grande impacto da doença na vida dos que sofrem com ela e dos que as rodeiam, sendo incluído na componente dos custos indiretos.⁷

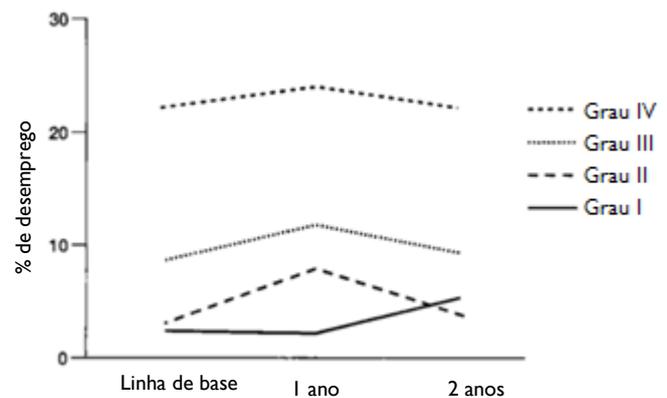


Figura 5 – Taxa de desemprego no início do estudo, passado um ano e passados dois anos, em função do grau de severidade da enxaqueca. Adaptado de (Lipton *et al.*, 1997).

6 Mecanismo da doença

A crise pode começar sem sinais ou, nalguns casos, ser precedida de sinais ou sintomas (pródromos) como fadiga, euforia, depressão, irritabilidade, desejo alimentar, obstipação, rigidez no pescoço, bocejos, sensibilidade ao som, luz e odores. Também a aura pode ocorrer nesta fase.

Este conjunto de acontecimentos sugere que a enxaqueca é mais do que uma dor de cabeça e é, sim, uma complexa desordem neurológica que afeta múltiplas áreas (córtex, subcórtex, tronco cerebral) que regulam funções autonómicas, afetivas, cognitivas e sensoriais.

Um dos desafios da compreensão dos mecanismos fisiopatológicos da enxaqueca está em perceber como é que os mesmos fatores umas vezes provocam a crise e outras vezes não têm qualquer efeito.⁴

6.1 Pródromos

O tipo de sintomas verificados sugere o potencial envolvimento do hipotálamo, tronco cerebral, córtex e sistema límbico.

O hipotálamo tem estado no centro das atenções já que desempenha inúmeros papéis no ritmo circadiano humano (ciclo sono-vigília, temperatura corporal, ingestão de alimentos, flutuações hormonais) e é de extrema importância na manutenção da homeostase. Uma vez que o cérebro na enxaqueca é grandemente sensível aos desvios na homeostase parece provável o seu envolvimento na origem da doença. Há duas hipóteses formuladas até ao momento.

A primeira sugere que os neurónios hipotalâmicos, respondendo a alterações da homeostase fisiológica e emocional, ativam nociceptores das meninges através da alteração do balanço entre os níveis basais de atividade simpática e parassimpática nas meninges (Figura 6). Esta teoria apoia-se nos seguintes factos:

1. Os neurónios hipotalâmicos encontram-se numa posição possível de regular a estimulação dos neurónios pré-ganglionares parassimpáticos no núcleo salivar superior (SSN) e dos neurónios pré-ganglionares simpáticos na coluna intermediolateral;
2. O SSN pode estimular a libertação acetilcolina, péptido intestinal vasoativo e óxido nítrico dos terminais meníngeos dos neurónios parassimpáticos no gânglio esfenopalatino (SPG), levando à dilatação dos vasos sanguíneos intracranianos, extravasamento das proteínas plasmáticas, libertação local de moléculas inflamatórias capazes de ativar os nociceptores meníngeos;
3. Os vasos sanguíneos nas meninges são densamente inervados por fibras parassimpáticas;
4. A ativação dos neurónios no SSN pode modular a atividade dos neurónios trigeminovasculares no núcleo trigeminal espinal (SpV);

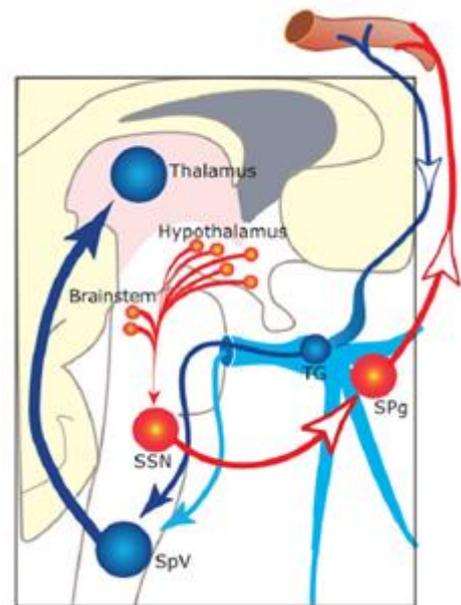


Figura 6 – Via hipotálamo-parassimpática para a ativação dos nociceptores das meninges por neurónios que regulam a homeostase, ritmo circadiano e funções autonómicas. (Burstein *et al.*, 2015).

5. A ativação dos nociceptores meníngeos parece depender parcialmente da atividade no SPG;
6. A atividade craniana parassimpática aumentada durante a enxaqueca é evidente através do lacrimejar e da congestão nasal;
7. Ao bloquear o SPG ocorre alívio total ou parcial da dor na enxaqueca.

A outra hipótese proposta sugere que os neurónios do hipotálamo e do tronco cerebral regulam respostas ao desvio da homeostase fisiológica e emocional e podem diminuir o limite da transmissão de sinais nociceptivos trigeminovasculares entre o tálamo e o córtex.

A convergência dos neurónios hipotalâmicos e do tronco cerebral nos neurónios trigeminovasculares pode estabelecer pontos de elevada e baixa carga alostática (atividade necessária para manter a homeostase). Isto pode explicar porque é que certas condições podem originar enxaqueca nuns casos e noutros não, ou seja, só dão origem à crise quando atingem a fase do ciclo circadiano que não preserva a homeostase.

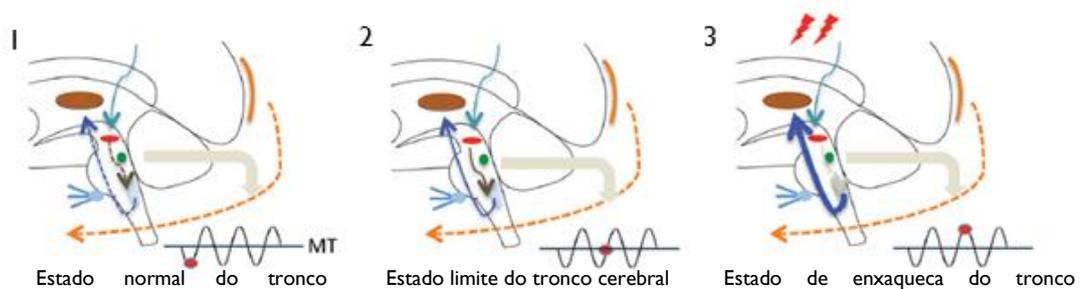


Figura 7 – Ilustração conceptual de como a carga alostática do tronco cerebral permite ou impede a enxaqueca em resposta a alterações idênticas no ambiente interno e externo. Adaptado de (Burstein *et al.*, 2015).

A figura 7 ilustra três estados funcionais do tronco cerebral:

1. Estado normal, em que a atividade é elevada (ponto vermelho abaixo da linha MT). Nesta fase a potência da dor tem que ser demasiado elevada para permitir que os sinais nociceptivos da periferia cheguem aos neurónios centrais.
2. Estado limite, em que o sistema atinge um estado primário que pode levar a um estado funcional que permita que o estímulo nociceptivo vindo da dura-máter ative os neurónios trigeminovasculares centrais.
3. Estado de enxaqueca, em que a atividade do tronco cerebral é baixa e mais sensível ao estímulo. Os sinais nociceptivos da periferia podem chegar aos neurónios centrais (ponto vermelho acima da linha MT).⁴

6.2 Depressão Cortical (CSD)

Estudos clínicos e pré-clínicos sugerem que a aura, na enxaqueca, é causada pela CSD, uma onda de lenta propagação de despolarização/excitação seguida de hiperpolarização/inibição nos neurónios corticais e da glia.

No córtex, a despolarização inicial da membrana ocorre por:

- Grande efluxo de potássio;
- Influxo de sódio e cálcio;
- Libertação de glutamato, ATP e hidrogênio;
- Sobrerregulação de genes envolvidos no processo inflamatório;
- Alterações na perfusão e atividade enzimática no córtex, podendo mesmo incluir a quebra da barreira hematoencefálica e ativação da caspase-1.

A ativação da caspase-1 pode iniciar o processo inflamatório que, por sua vez, ativa o NF- κ B nos astrócitos com consequente libertação de ciclooxygenase-2 e óxido nítrico sintetase induzível no espaço subaracnoide.⁴ A introdução destas moléculas pro-inflamatórias, substância P, neurocininas A e B, péptido relacionado com o gene da calcitonina (CGRP)⁸ e NO pode ser a ligação entre a aura e a enxaqueca, uma vez que as meninges são densamente inervadas por fibras da dor, cuja ativação permite distinguir cefaleias de origem intracraniana (enxaqueca, meningite) de cefaleias de origem extracraniana (cefaleia tipo-tensão, cefaleia causada por leve traumatismo craniano).⁴

6.3 Via trigeminovascular

A via trigeminovascular transmite informação nociceptiva das meninges ao cérebro.

Esta via tem origem nos neurónios trigeminais cujos axónios periféricos atingem a pia-máter, dura-máter e grandes artérias cerebrais e os neurónios centrais atingem o SpV. No SpV, os nociceptores convergem em neurónios que recebem sinais da pele periorbital e dos músculos pericranianos. As projeções axonais ascendentes do SpV transmitem sinais nociceptivos ao tronco cerebral, hipotálamo e gânglios da base, o que pode ser crítico para o início de náusea, vômitos, bocejos, perda de apetite, lacrimejo, fadiga, ansiedade, irritabilidade e depressão.

O início da fase de dor na enxaqueca com aura coincide com a ativação de nociceptores meníngeos de origem periférica da via trigeminovascular. Os eventos vasculares, celulares e moleculares envolvidos na ativação de nociceptores meníngeos pela CSD ainda não estão bem conhecidos, mas os dados sugerem uma constrição e dilatação das artérias da pia-máter e o extravasamento de proteínas plasmáticas da dura-máter, inflamação neurogênica, agregação plaquetar e desgranulação dos mastócitos. Isto pode introduzir o aparecimento, nas meninges, de moléculas pro-inflamatórias que alteram o ambiente onde estão os nociceptores meníngeos.

Uma vez ativados, os neurónios periféricos trigeminovasculares tornam-se sensibilizados (o seu limiar de resposta baixa e a magnitude da resposta aumenta) e começam a responder aos estímulos da dura-máter aos quais a resposta é baixa ou mesmo nula na linha de base.

Quando os neurónios trigeminovasculares da lâmina I e V e dos núcleos posterior e ventral posteromedial do tálamo são sensibilizados, a sua atividade espontânea aumenta, o seu campo de receção expande e começa a responder a estímulos mecânicos e térmicos cefálicos e extracefálicos como se fossem nocivos.

A manifestação clínica desta sensibilização periférica demora cerca de 10 minutos a desenvolver-se, incluindo a dor latejante e a intensificação da dor com atividades que aumentam a pressão intracraniana. A sensibilização central demora cerca de 30 a 60 minutos a desenvolver-se e 120 minutos a atingir o seu máximo, manifestando-se, por exemplo, pela alodínia cefálica. A manifestação clínica da sensibilização talâmica leva 2 a 4 horas a desenvolver-se e inclui a alodínia extracefálica.⁴

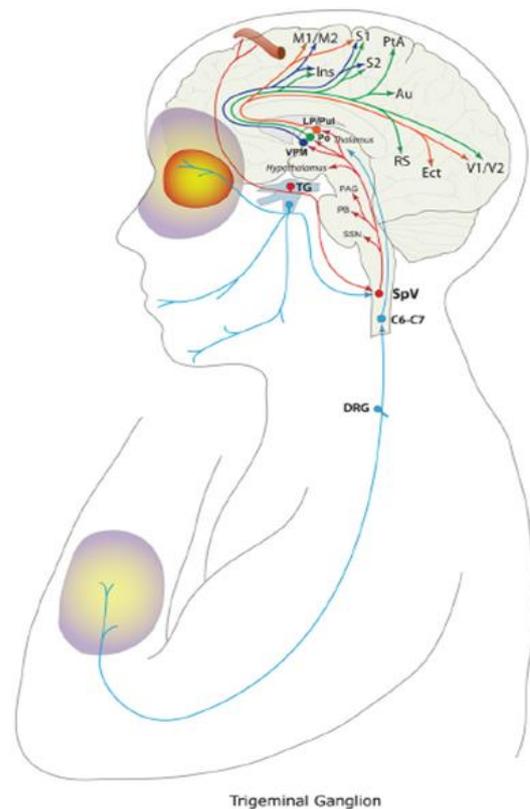


Figura 8 – Anatomia da via trigeminovascular. (Burstein *et al.*, 2015).

7 Tratamento da enxaqueca

Os objetivos do tratamento da enxaqueca são tratar as crises de forma eficaz, rápida e consistente, restabelecendo a capacidade funcional do doente, minimizar a necessidade de medicação de último recurso, promover uma boa relação custo/benefício, impedir a ocorrência de novas crises ou, pelo menos, diminuir a sua frequência, intensidade e/ou duração e minimizar os efeitos secundários.

Deve também apostar-se na educação do doente, promovendo bons hábitos para uma vida saudável.² De forma a prevenir o aparecimento das crises, o doente deve ser incitado a identificar os fatores desencadeantes (que variam de pessoa para pessoa), tentando eliminar a sua exposição a esses fatores sempre que possível, como por exemplo, stress, sono irregular, exposição a odores fortes, fumo de tabaco, fome, medicamentos específicos e determinados alimentos (chocolate, vinho, cafeína, gorduras, baixa ingestão de líquidos, certas carnes). Os doentes devem tentar ao máximo estabelecer horários para refeições, comer regularmente, praticar exercício físico e manter um ritmo de trabalho regular.⁹

Todos os doentes em tratamento devem ser acompanhados para a otimização desse mesmo tratamento. Um bom método para esse acompanhamento é a elaboração de um diário de enxaqueca, onde o doente deve registar as suas crises agudas, o tratamento efetuado e os resultados do tratamento.¹

7.1 Tratamento não farmacológico

O tratamento não farmacológico da enxaqueca pode incluir técnicas de relaxamento, técnicas de retrocontrolo biológico, acupunctura, homeopatia e atividade física.

Com as duas primeiras não são possíveis verdadeiros estudos com dupla ocultação, pelo que os estudos são insuficientes para provar a sua eficácia. A acupunctura tem alguma evidência, existindo estudos válidos para o confirmar. Com a homeopatia existem quatro estudos que evidenciam eficácia semelhante ao placebo. A atividade física regular pode prevenir as crises de enxaqueca. Já existem estudos neste aspeto apesar de ainda serem insuficientes.²

Existe já um dispositivo médico utilizado para prevenir as crises de enxaqueca, Cefaly[®], comercializado em Portugal desde 11 de maio de 2016. O aparelho provoca uma estimulação transcutânea do nervo oftálmico (ramo supraorbitário e ramo supratrocLEAR), uma das divisões do nervo trigémio, sendo que o seu modo de ação ainda não está completamente esclarecido. O doente deve utilizar o dispositivo diariamente, durante 20 minutos, preferencialmente à noite.

Num estudo clínico, PREMICE, com 3 meses de seguimento, verificou-se uma redução do número de dias com enxaqueca (-29,6 %), redução do número de dias com cefaleia (-32,3 %) e redução do número de crises. Relativamente à severidade das crises não se verificou uma diferença significativa. Observou-se ainda uma diminuição de 36,7 % na ingestão de medicamentos para tratamento da crise de enxaqueca.

Num estudo pós-comercialização, os principais efeitos adversos reportados foram: parestesia local induzida pela electroestimulação, alterações no sono, fadiga, cefaleia tipo-tensão, irritação na pele no local de colocação do eléctrodo. No final do estudo foi dada a possibilidade aos doentes de devolver o dispositivo ou comprá-lo: 46,6 % dos doentes devolveu o dispositivo. Dos doentes que optaram por devolver o dispositivo foi verificado que a grande maioria não o utilizou durante o tempo suposto, atribuindo-se a isso o motivo da devolução. Outra razão pode também ser o período demasiado curto de teste, já que os resultados são mais visíveis a partir do terceiro mês de utilização.

No final, concluiu-se que o dispositivo Cefaly® é seguro e eficaz na prevenção das crises de enxaqueca.¹⁰

7.2 Tratamento farmacológico

7.2.1 Tratamento da crise de enxaqueca

Como tratamento agudo da enxaqueca deve ter-se em conta a severidade da crise^{1,2,9} e potenciais interações medicamentosas que possam existir.

A terapia deve ser instituída mal o doente se aperceba dos sintomas para que o tratamento seja efetivo (os medicamentos são mais efetivos quando utilizados na dor moderada do que quando progride para um estado severo). Contudo, no caso dos triptanos, isto só deve acontecer se o doente não sofrer concomitantemente de cefaleia tipo-tensão (que não responde aos triptanos) e se tem poucas crises por mês. Caso contrário, o excesso de triptanos pode levar a cefaleia por uso excessivo de medicamentos.¹

7.2.1.1 Antieméticos

Muitos doentes sentem náuseas e vômitos. Além disso, ocorre frequentemente estase gástrica o que pode comprometer a absorção dos medicamentos tomados para o tratamento agudo da enxaqueca.

Assim, de forma a aumentar e acelerar a absorção destes medicamentos, é frequente associar a outros agentes um medicamento antiemético como a metoclopramida (10 mg) ou a domperidona (20 mg) tão cedo quanto possível.^{1,10,11}

Os maiores efeitos secundários relatados são para a metoclopramida, que pode apresentar sintomas extrapiramidais.¹⁰ Devido aos seus efeitos secundários, a metoclopramida é desaconselhada nas crianças, sendo preferível a domperidona, caso seja necessário.¹¹

7.2.1.2 Analgésicos e Anti-Inflamatórios Não-Esteroides

Em crises de baixa severidade podem utilizar-se como primeira opção de tratamento os AINEs (Tabela 4).^{1,2,11,12,13}

AINEs
AAS: 500 mg – 1000 mg (só em adultos)
Ibuprofeno: 400 mg – 800 mg
Diclofenac: 50 mg – 100 mg
Cetoprofeno: 100 mg
Naproxeno: 500 mg – 1000 mg

Tabela 4 – Terapêutica sintomática não específica da enxaqueca. Adaptado de (Sociedade Portuguesa de Cefaleias, 2010).

Há no mercado algumas formulações de AAS ou Paracetamol com Cafeína. Os estudos existentes para esta associação têm tido bons resultados.^{12,13} Em Portugal, estão também comercializados vários medicamentos que associam apenas o Paracetamol e a Cafeína.

De uma forma geral, os AINEs inibem a síntese de prostaglandinas afetando a libertação de mediadores inflamatórios envolvidos na enxaqueca. Foi já demonstrado, em ratos, que o AAS bloqueia o extravasamento de proteínas plasmáticas na dura-máter após estimulação trigeminal.

A combinação de AAS com metoclopramida é quase tão efetiva como o sumatriptano.

Os efeitos adversos mais comuns dos AINEs são desconforto gastrointestinal e refluxo gastroesofágico. Estão contraindicados em caso de úlcera gástrica, problemas de coagulação e asma. No entanto, podem ser uma alternativa nos casos em que os triptanos ou a ergotamina são desaconselhados.¹¹

Alguns autores não recomendam a utilização de Paracetamol (500 mg ou 1000 mg) isoladamente¹ embora outros admitam a sua utilização.^{2,11} Apesar disso, é o fármaco de primeira escolha nas crianças e grávidas.¹³

7.2.1.3 Triptanos

Quando o doente não responde aos AINEs ou quando se verifica desde o início que as crises são severas, os triptanos são a opção mais sensata neste momento.^{1,2,13,14}

Os triptanos são agonistas seletivos dos recetores da 5-hidroxitriptamina (5-HT_{1B} e 5-HT_{1D}) que estão presentes nos vasos sanguíneos cerebrais e meníngeos mediando a vasoconstrição. Estes fármacos atuam de duas formas. Por um lado, ao serem agonistas dos recetores 5-HT_{1B} e 5-HT_{1D}, impedem a libertação de neuropeptídeos envolvidos na inflamação perivascular (substância P, CGRP, neurocininas A e B) inibindo a inflamação neurogénica, o que bloqueia a formação da informação dolorosa e/ou condução do impulso até ao núcleo do trigémio. Por outro lado, ao serem agonistas dos recetores 5-HT_{1B} e 5-HT_{1D} provocam vasoconstrição nos vasos cerebrais e meníngeos.⁸

No geral, todos os triptanos estão contraindicados em doentes com doença vascular devido à sua ação vasoconstritora.¹⁴

7.2.1.3.1 Sumatriptano

O sumatriptano é o triptano mais antigo.⁸ Tem uma baixa biodisponibilidade oral (cerca de 14 %) e baixa penetração na BHE. Contudo, a baixa penetração na BHE parece não afetar a eficácia do sumatriptano, o que pode indicar um enfraquecimento desta barreira durante a enxaqueca.

Os níveis de sucesso estão entre os 58 % para a via oral (placebo: 25 %). Para a via subcutânea, após 1 hora, os níveis de sucesso foram de 69 % (placebo: 19 %). Atualmente, em Portugal, apenas se encontra comercializada a solução injetável, que é a forma farmacêutica que apresenta maior efetividade, contudo, causa mais efeitos adversos do que a forma oral.

Em crianças, não foram detetadas diferenças entre o sumatriptano e o placebo, provavelmente pelas crises nas crianças serem de curta duração e as crianças parecem responder melhor ao placebo.¹⁴

7.2.1.3.2 Naratriptano

O naratriptano tem melhor perfil farmacocinético do que o sumatriptano, apresentando uma biodisponibilidade oral de cerca de 60 %. A dose com melhor relação entre eficácia e efeitos secundários é de 2,5 mg, estando comercializado em Portugal na forma de comprimidos revestidos. Um dos problemas que apresenta é o seu demorado início de ação (cerca de 4 horas), o que torna o fármaco pouco atraente quando se pretende um alívio rápido da dor. Tem uma semi-vida de cerca de 5 horas, o que pode diminuir a recorrência. É também um facto que só existe recorrência se houver alívio dos sintomas inicialmente. O seu perfil de efeitos secundários é muito baixo.¹⁴

7.2.1.3.3 Zolmitriptano

O zolmitriptano tem uma biodisponibilidade oral de cerca de 50 %. A dose escolhida como tendo a melhor relação efeito terapêutico/efeitos adversos é de 2,5 mg. Após 2 horas, 25 % dos doentes apresentavam-se livres de dor e 62 % com alívio da dor. A recorrência da enxaqueca é de cerca de 30 % (comparável ao sumatriptano). A forma de *spray* nasal tem maior eficácia e início de ação do que a forma oral (70 % de resposta às 2 horas). A molécula consegue atravessar a BHE. Alguns doentes podem responder ao zolmitriptano e não responder ao sumatriptano ou *vice-versa*.

Além de comprimidos revestidos e *spray* nasal, apresenta-se ainda sob a forma de comprimidos orodispersíveis que têm como conveniência não ser necessário beber água para os ingerir e assim evitar vômitos que podem surgir com a ingestão de água.¹⁴

7.2.1.3.4 Rizatriptano

A biodisponibilidade do rizatriptano é de cerca de 40 %. O seu início de ação é mais rápido do que o sumatriptano e o tempo de semi-vida é de 3 horas. A dose com maior eficácia relativamente aos efeitos secundários é de 10 mg. Duas horas após a administração, houve alívio da dor em cerca de 52 % dos doentes, com a dose de 10 mg. Tem, portanto, uma melhor resposta na redução da dor do que o sumatriptano. Num estudo comparativo entre o rizatriptano e o zolmitriptano verificou-se que a resposta 2 horas após a administração é semelhante. Já relativamente ao naratriptano, o rizatriptano tem melhor resposta.¹⁴

7.2.1.3.5 Eletriptano

À semelhança dos outros triptanos de segunda geração referidos anteriormente, o eletriptano tem uma biodisponibilidade oral de cerca de 50 %. Tem um tempo de semi-vida de cerca de 4 a 5 horas. O eletriptano é comercializado nas doses de 20 mg e 40 mg. Num estudo realizado foram observadas respostas de 55 % para a dose de 20 mg e de 65 % para a dose de 40 mg. Os efeitos adversos observados com 40 mg de eletriptano são superiores aos observados para 100 mg de sumatriptano.¹⁴

7.2.1.3.6 Almotriptano

O almotriptano, em Portugal, apenas é comercializado na dose de 12,5 mg. Esta demonstrou, às 2 horas, eliminação da dor em 38 % dos doentes e alívio da dor em 70 %. A sua eficácia é semelhante ao sumatriptano mas tem menos efeitos adversos.¹⁴

7.2.1.3.7 Frovatriptano

O frovatriptano tem uma característica diferenciadora dos restantes triptanos: além de ter elevada afinidade para os recetores 5-HT_{1B} e 5-HT_{1D}, em doses elevadas é também agonista dos recetores 5-HT₇, que têm atividade vasodilatadora.

As suas propriedades farmacocinéticas são semelhantes às do naratriptano, ou seja, lenta absorção.

O frovatriptano não revela vantagens relativamente aos outros triptanos.¹⁴

7.2.1.4 Ergotamina e di-hidroergotamina

A ergotamina e a di-hidroergotamina são fármacos vasoconstritores que inibem a inflamação perivascular (em animais) e a libertação de CGRP (em animais e humanos). Ambas têm muitos efeitos adversos, piores para a ergotamina, como náuseas, vômitos, agravamento da enxaqueca, entorpecimento, tonturas, vertigens, sintomas gástricos, xerostomia e inquietação. Podem levar ao aumento da frequência da enxaqueca, tornando a profilaxia inefetiva.¹¹

A utilização destes fármacos caiu cada vez mais em desuso com o aparecimento dos triptanos, havendo pouca evidência para a sua utilização.¹⁴

7.2.2 Tratamento profilático da enxaqueca

O tratamento profilático da enxaqueca tem como objetivo diminuir a severidade e a frequência das crises. Deve ser instituído quando as crises são muito frequentes (alguns autores referem uma frequência de, pelo menos, duas crises por mês,^{1,2,11,16} outros referem pelo menos duas crises por semana).^{9,14} Apesar destas divergências, os autores concordam que deve ser instituído, também, quando o tratamento para as crises não é suportado pelo doente, quando a doença afeta demasiado a vida do doente ou quando as crises são muito severas.^{2,9,11,14,15,16}

Estão já descritas algumas opções de tratamento profilático, no entanto, até ao momento, têm revelado uma eficácia de cerca de 50 %, o que fica aquém do desejável. Além disso, os mecanismos pelos quais os medicamentos descritos têm atividade profilática na enxaqueca ainda não são conhecidos. Nalguns doentes, o tratamento profilático tem, no início, um efeito placebo (redução da frequência das crises em cerca de 70 %), contudo, a frequência tende a aumentar após os três primeiros meses.¹¹

A duração do tratamento é variável, de doente para doente e de medicamento para medicamento, sendo recomendável por períodos de 3 a 6 meses.²

7.2.2.1 Beta-bloqueantes

Os fármacos beta-bloqueantes antagonizam competitivamente a ação das catecolaminas sobre os adrenoreceptores,⁸ ocorrendo menor excitação cardíaca, vasodilatação e broncodilatação. Pensa-se que seja através da diminuição da vasodilatação que exercem o seu efeito profilático na enxaqueca, embora o mecanismo ainda não esteja bem esclarecido.¹⁶

São fármacos de primeira linha na profilaxia da enxaqueca em doentes não asmáticos, sem diabetes tipo I, insuficiência congestiva, isquemia periférica,^{2,9,11} sem história prévia de hipotensão ortostática, hipotensão, distúrbios no sono ou impotência.¹¹ Não devem ser escolhidos em casos de enxaqueca com aura prolongada ou sintomas neurológicos focais de grande intensidade.² Podem ser particularmente úteis em doentes com hipertensão arterial ou taquicardia.¹⁶

De entre esta classe de fármacos, destaca-se o propranolol, cuja dose recomendada varia conforme os autores. Também o atenolol, metoprolol e timolol demonstram atividade profilática na enxaqueca.^{2,9,11,14,15}

7.2.2.2 Antagonistas dos canais de cálcio

Os antagonistas dos canais de cálcio são também utilizados como profilaxia da enxaqueca. A flunarizina é a molécula com mais provas dadas neste aspeto, sendo utilizada em doses de 5 a 10 mg por dia.² Devido à sua elevada semi-vida, demora cerca de 2 meses e meio até atingir a concentração de equilíbrio e manifestar a sua eficácia.^{2,9} Os seus principais efeitos adversos são antidopaminérgicos (efeitos extrapiramidais), antiserotonérgicos (sedação, aumento de peso) e antinoradrenérgicos (depressão).^{11,15}

Também o verapamil e o diltiazem demonstraram eficácia, embora com menos dados do que a flunarizina.^{2,11,15}

A nifedipina e a nimodipina podem piorar as crises de enxaqueca.²

7.2.2.3 Antidepressivos

O tratamento com antidepressivos tem-se associado a uma diminuição das crises de enxaqueca. Nesta classe destaca-se a amitriptilina (antidepressivo tricíclico), embora também a fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina e sertralina tenham demonstrado alguma eficácia, mas ainda controversa.² A amitriptilina tem propriedades inibidoras serotoninérgicas e noradrenérgicas, ambas envolvidas na fisiopatologia da enxaqueca.¹⁶

As doses de amitriptilina devem ser adaptadas a cada caso,² começando por uma dose mais baixa que pode depois ser aumentada. Este medicamento deve ser tomado à noite devido ao seu efeito sedativo.^{1,9}

7.2.2.4 Antiepiléticos

Os antiepiléticos, ou neuromoduladores, têm vindo a ser utilizados na profilaxia da enxaqueca, principalmente o valproato de sódio ou o divalproato (ácido valpróico : valproato = 1:1) e o topiramato.

A dose de ácido valpróico eficaz é de, pelo menos, 500 mg por dia e a de topiramato, habitualmente, é igual ou inferior a 100 mg por dia.^{2,9,12}

7.2.2.5 Fármacos úteis na enxaqueca menstrual

Muitas mulheres associam a enxaqueca à menstruação designando-se, nestes casos, por enxaqueca menstrual.

O uso de contraceção oral combinada é desaconselhado nestes casos, embora muitas mulheres assumam a sua utilização. Nestes casos, a mulher pode fazer uso continuado do contracetivo, ou seja, não fazer o período de pausa preconizado. Outra alternativa seria a contraceção à base apenas de progesterona mas que é, habitualmente, menos cómoda para a mulher.^{1,2,14}

Nestes casos pode optar-se também pelo uso de AINEs, nomeadamente o naproxeno (250 ou 500 mg duas vezes ao dia), iniciando-se três a sete dias antes da data esperada da menstruação. Esta é também uma opção que se revelou eficaz na enxaqueca não relacionada com a menstruação, mas isso implicaria uma utilização prolongada, que é desaconselhada devido aos seus efeitos adversos. Outros AINEs são também eficazes, mas com menos dados: flurbiprofeno, ibuprofeno e cetoprofeno.

Outra alternativa é a aplicação de sistemas transdérmicos contendo estradiol (50 ou 100 µg por dia).^{2,12,14}

Pode ainda fazer-se a profilaxia da enxaqueca com triptanos, como o frovatriptano ou naratriptano, administrados diariamente desde cerca de 2 dias antes e 3 dias depois da menstruação.^{2,14}

7.2.3 Interações medicamentosas

Como já foi referido, muitos doentes têm a necessidade de sobrepor o tratamento preventivo e o tratamento para as crises. Isto pode levar a interações farmacológicas

farmacocinéticas, quando há interação na absorção, distribuição, metabolização e/ou excreção, ou farmacodinâmicas, quando ocorre interferência na ação a nível dos recetores. As interações farmacológicas podem conduzir ao aparecimento de reações adversas exacerbadas ou não esperadas para determinada dose (toxicidade) ou, por outro lado, diminuir o efeito terapêutico esperado.

Também o perfil farmacogenómico dos indivíduos pode estar envolvido nas interações farmacológicas, principalmente através do CYP450 (Anexo I). Alguns indivíduos podem, pelo seu perfil genético, ser “metabolizadores pobres”, quando a atividade do CYP450 é diminuta (a concentração plasmática do fármaco é aumentada), ou “metabolizadores ultra-rápidos”, quando a atividade do CYP450 é superior à normal (a concentração plasmática é diminuída).¹⁶

7.2.3.1 Interações entre beta-bloqueantes e medicação para o tratamento agudo

Os beta-bloqueantes podem interagir com AINEs por antagonismo farmacocinético. Os AINEs inibem a síntese de prostaglandinas que, por sua vez, diminuem o fluxo sanguíneo renal, havendo retenção de fluídos e de NaCl, contrariamente ao efeito dos beta-bloqueantes. Adicionalmente, tanto os beta-bloqueantes como os AINEs causam retenção de potássio, podendo levar a hipercaliémia, com consequentes efeitos secundários.

Esta classe de fármacos pode também interagir com alguns triptanos. O propranolol causa um aumento de 70 % dos níveis plasmáticos de rizatriptano, o que se supõe ser devido à inibição da atividade da MAO-A pelo propranolol ou seus metabolitos, sendo esta a principal enzima envolvida na biotransformação do rizatriptano. Existe a possibilidade, ainda pouco estudada, de ocorrer a mesma interação com o almotriptano e o zolmitriptano, que são também metabolizados pela MAO-A, embora em menor extensão.

Num estudo realizado, não se verificou interação entre o metoprolol e o rizatriptano. Relativamente ao atenolol ainda não há dados disponíveis, sendo recomendada precaução.

O propranolol é metabolizado principalmente pelo CYP2D6, mas também pelo CYP1A2 e CYP2C19. O metoprolol é metabolizado em maior extensão pelo CYP2D6 e pelo CYP2C19. Deve ter-se em atenção fármacos que induzam ou inibam estas enzimas e o fenótipo metabolizador dos indivíduos, para ajustar a dose.¹⁶

7.2.3.2 Interações entre antagonistas dos canais de cálcio e medicação para o tratamento agudo

A flunarizina é metabolizada pelo CYP2D6 e pelo CYP2B6. Os doentes com atividade do CYP2D6 reduzida devem evitar este fármaco. Deve ainda evitar-se a co-administração de inibidores do CYP2D6, como a metoclopramida.¹⁶

7.2.3.3 Interações entre antidepressivos e medicação para o tratamento agudo

A amitriptilina interage farmacodinamicamente com os triptanos e com a ergotamina. A amitriptilina inibe a recaptação da serotonina e os triptanos e a ergotamina ativam diretamente os recetores da serotonina, tendo um efeito sinérgico. Uma estimulação serotoninérgica excessiva pode causar sintomas autonómicos e somáticos, levando mesmo a perigo de vida.

A amitriptilina tem metabolismo exclusivamente hepático, principalmente pelo CYP2D6 e CYP2C19. Deve evitar-se o uso concomitante com metoclopramida (substrato inibidor do CYP2D6) e ter-se em atenção o fenótipo metabolizador.¹⁶

7.2.3.4 Interações entre antiepiléticos e medicação para o tratamento agudo

O ácido valpróico interage com o AAS já que ambos têm uma forte ligação à albumina, competindo por esta ligação quando co-administrados. Adicionalmente, o AAS inibe a beta-oxidação do ácido valpróico, que é responsável por 40 % da biotransformação deste fármaco. O aumento dos níveis plasmáticos de ácido valpróico pode levar a pancreatite, depressão respiratória e do sistema nervoso central.

Podem ocorrer ainda interações entre o ácido valpróico e AINEs ou paracetamol, entre o topiramato e o paracetamol e entre a gabapentina e o paracetamol, mas sem relevância clínica.¹⁶

8 Intervenção farmacêutica

O farmacêutico, como profissional de saúde, deve compreender os aspetos mais importantes envolvidos nesta doença. Muitas vezes, na farmácia comunitária, os farmacêuticos são confrontados com a descrição dos sintomas por parte do doente e ainda com questões relativas à terapêutica farmacológica.

Existem poucas alternativas de venda livre disponíveis com indicação na enxaqueca.

Como profilaxia, existe uma alternativa: o oxitriptano (Cincofarm®). O fabricante alega propriedades profiláticas da enxaqueca, estando o medicamento comercializado. Contudo, há autores que não consideram a sua eficácia comprovada.¹⁵ Também o magnésio e a vitamina B₂ parecem ter uma ação preventiva na enxaqueca, mas são necessários mais estudos, pelo que a sua utilização ainda não é recomendada.^{2,14,15}

Para controlo das situações agudas há várias opções de venda livre, mais eficazes para crises de intensidade leve a moderada: AAS 500 mg, AAS 500 mg + Cafeína 30 mg (Melhoral® ou Salicylcafeína®), Ibuprofeno 400 mg, Paracetamol 500 mg, Paracetamol 500 mg + Cafeína 65 mg (Ben-u-ron® Caff) e Paracetamol 500 mg + Cafeína 50 mg (Laboratórios Azevedos).

Além de recomendar a melhor opção terapêutica, o farmacêutico tem o dever de encaminhar para o médico os casos mais severos, onde estes medicamentos podem não ter eficácia.

9 Conclusões

A enxaqueca é uma doença que afeta milhões de pessoas em todo o mundo e que causa muito sofrimento aos doentes e família. Tem um impacto económico bastante considerável, através dos seus custos diretos e indiretos, pelo que merece destaque pela parte da sociedade.

A investigação no âmbito da enxaqueca é de extrema importância já que a própria fisiopatologia da doença ainda não está esclarecida. Desvendar os mecanismos pelos quais o hipotálamo e o tronco cerebral podem desencadear a enxaqueca é um ponto central para o desenvolvimento de novas terapias que possam intervir na fase prodrómica.⁴

A procura de novos fármacos na terapia profilática e das crises de enxaqueca é imperativa, já que a eficácia das opções terapêuticas existentes fica aquém do desejado. O objetivo último da terapia profilática é abolir por completo as crises e assim evitar todo o sofrimento e os custos associados. Também os efeitos adversos das terapêuticas atuais podem tornar-se insustentáveis para muitos doentes, pelo que a sua segurança pode ser discutível em alguns casos.

É de notar a introdução de novas terapias, não farmacológicas, como o dispositivo médico Cefaly®, que pode ser uma boa alternativa para doentes que não queiram receber terapêutica farmacológica ou os tratamentos existentes se tenham demonstrado insatisfatórios.

I 0 Bibliografia

- (1) SOCIEDADE PORTUGUESA DE CEFALIAS, European Headache Federation - **Princípios europeus da abordagem das cefaleias comuns nos cuidados de saúde primários**. S. l.: S. n., 2010.
- (2) MONTEIRO, J. M. P. *et al.* - Recomendações Terapêuticas Para Cefaleias. **Sinapse: Publicação da Sociedade Portuguesa de Neurologia**. 9:2 (2009).
- (3) SOCIEDADE INTERNACIONAL DE CEFALIAS - **Classificação Internacional de Cefaleias**. 3ª. ed. London: Publicações Sage, 2014.
- (4) BURSTEIN, R.; NOSEDA, R.; BORSOOK, D. - Migraine: Multiple Processes, Complex Pathophysiology. **The Journal of Neuroscience**. 35:17 (2015) 6619–6629. doi: 10.1523/JNEUROSCI.0373-15.2015.
- (5) BIGAL, M. E.; LIPTON, R. B. - The Epidemiology, Burden, and Comorbidities of Migraine. **Neurologic Clinics**. ISSN 07338619. 27:2 (2009) 321–334. doi: 10.1016/j.ncl.2008.11.011.
- (6) LIPTON, R. B.; STEWART, W. F.; SCHER, A. I. - Epidemiology and economic impact of migraine. **Current medical research and opinion**. ISSN 0300-7995. 17 Suppl 1:2001) s4–s12. doi: 10.1185/0300799039117005.
- (7) LIPTON, R. B.; STEWART, W. F.; KORFF, M. VON - Burden of migraine: societal costs and therapeutic opportunities. **Neurology**. ISSN 0028-3878. 48:3 Suppl 3 (1997) S4–9. doi: 10.1212/WNL.48.3_Suppl_3.4S.
- (8) VAZ, M.; VIEIRA-COELHO, M. - **5-hidroxitriptamina**. In: ESTEVES, A. *et al.* Terapêutica medicamentosa e suas bases farmacológicas: manual de farmacologia e farmacoterapia. Porto: Porto Editora, 2006. ISBN 9720060298, pág. 304-319.
- (9) ADELMAN, J. U.; ADELMAN, R. D. - Current options for the prevention and treatment of migraine. **Clinical Therapeutics**. ISSN 01492918. 23:6 (2001) 772–788. doi: 10.1016/S0149-2918(01)80069-2.
- (10) RIEDERER, F.; PENNING, S.; SCHOENEN, J. - Transcutaneous Supraorbital Nerve Stimulation (t-SNS) with the Cefaly Device for Migraine Prevention : A Review of the Available Data. **Pain and Therapy**. ISSN 2193-651X. 4:2 (2015) 135–147. doi: 10.1007/s40122-015-0039-5.
- (11) DIENER, H. C.; KAUBE, H.; LIMMROTH, V. - A practical guide to the management and prevention of migraine. **Drugs**. ISSN 0012-6667. 56:5 (1998) 811–824.
- (12) DIB, M. - Optimizing prophylactic treatment of migraine : Subtypes and patient matching. **Therapeutics and Clinical Risk Management**. 4:5 (2008) 1061–1078.

- (13) HALE, N.; PAAUW, D. S. - Diagnosis and treatment of headache in the ambulatory care setting. a review of classic presentations and new considerations in diagnosis and management. **Medical Clinics of North America**. ISSN 15579859. 98:3 (2014) 505–527. doi: 10.1016/j.mcna.2014.01.006.
- (14) DIENER, H. C.; LIMMROTH, V. - Advances in pharmacological treatment of migraine. **Expert opinion on investigational drugs**. ISSN 1354-3784. 10:10 (2001) 1831–1845. doi: 10.1517/13543784.10.10.1831.
- (15) MOTTUR-PILSON, C.; SNOW, V.; WALL, E.; WEISS, K. - Pharmacologic Management of Acute Attacks of Migraine and Prevention of Migraine Headache. **Annals of International Medicine**. 137 (2002).
- (16) BORRO, M.; CAPI, M.; CIPOLLA, F.; CURTO, M; GENTILE, G.; LIONETTO, L.; MARTELLETTI, P.; NEGRO, A. - Choosing the safest acute therapy during chronic migraine prophylactic treatment: pharmacokinetic and pharmacodynamic considerations. **Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology**. ISSN 1742-5255. 5255:February (2016). doi: 10.1517/17425255.2016.1154042.

Anexo

Anexo I – Interações farmacológicas envolvendo as isoenzimas do CYP450.¹⁶

	1A2	2D6	2C19	3A4	3A7	1A1	2C8	2E1	2B6	2C9	3A5	2A6	2C18
<i>Prophylactic</i>													
Propranolol	S, Inh	S, Inh	S	S	S	Inh							
Nadolol													
Atenolol				S									
Metoprolol		S, Inh	S										
Bisoprolol		S		S									
Amitriptilina	S, Inh	S, Inh	S, Inh	S, Inh			S, Inh	S, Inh	S	S	S		
Valproic Acid	Inh		S, Inh	Inh			Inh			S, Inh		S	Inh
Topiramate			Inh	Ind									
Gabapentin													
Flunarizine													
Cinnarizine	S	S				S			S	S		S	
Flunarizina	S	s				S				S		S	
<i>Acute</i>													
Sumatriptan													
Zomatriptan	S												
Almotriptan		S		S									
Eletriptan		S		Ind, S								Ind	
Naratriptan													
Rizatriptan													
Frovatriptan	S												
Aspirin			Ind				S			S			
Diclofenac	S, Inh	S	S	S, Inh		S	S, Inh	Inh	S	S, Inh			S
flurbiprofen							S, Inh			S, Inh			
Ibuprofen			S				S, Inh			S, Inh			
Ketoprofen							Inh			Inh			
Ketorolac													
Mefenamic acid							S, Inh			S, Inh			
naproxen	S						S			S			
Ergotamine	S			S, Inh									
Dihydroergotamine				S, Inh									
Acetaminofen	S	Ind, S		S, Ind, Inh		S	S	S, Ind		S	S, Ind	S	
Metoclopramide		S, Inh											

S – Substrato; Inh – Inibidor; Ind - Indutor