

## ATUALIZAÇÃO NO TRATAMENTO PROFILÁTICO DAS ENXAQUECAS

ABOUCH VALENTY KRYMCHANTOWSKI\*, PEDRO FERREIRA MOREIRA FILHO\*\*

**RESUMO** - Dentre as cefaléias primárias, pacientes com migrânea ou enxaqueca são os que mais procuram assistência médica. A sua prevalência é estimada em 12% da população sendo mais comum em mulheres com média de 18 a 20%, de 6% nos homens e de 4 a 8% nas crianças. O impacto econômico na produtividade e lazer é significativo, e as crises incapacitam o paciente para as atividades habituais. Com fisiopatologia complexa e ainda insuficientemente conhecida, a migrânea pode cursar com ataques de cefaléia intermitente, intensa e com características peculiares. A abordagem mais eficiente para o tratamento inclui o afastamento dos fatores deflagradores, tratamento medicamentoso preventivo, uso de medicamentos de resgate para os momentos de dor, e as terapias acessórias ou não medicamentosas. Para o tratamento profilático, objeto desta avaliação, utilizam-se várias classes de medicamentos que incluem os beta bloqueadores, antidepressivos tricíclicos (e mais recentemente inibidores seletivos da recaptação da serotonina), antagonistas dos canais de cálcio, antagonistas da serotonina, anticonvulsivantes e outros. Embora os seus mecanismos de ação nas migrêneas ainda sejam desconhecidos, parece que todos atuam nas funções serotoninérgica, noradrenérgica e gabaérgica centrais. Novas propostas de mecanismos de ação para algumas destas drogas incluem a inibição da formação do óxido nítrico e a ação específica de modulação em canais catiônicos neuronais. Quando individualizados e usados corretamente, estes medicamentos preventivos têm sido responsáveis por reduções importantes na frequência e intensidade dos episódios de migrânea, diminuindo assim o sofrimento e condutas duvidosas às quais os pacientes são usualmente submetidos.

**PALAVRAS-CHAVE:** migrânea, enxaqueca, tratamento preventivo, tratamento profilático.

### **Migraine prophylactic treatment: an update**

**ABSTRACT** - Among the primary headaches, patients with migraine are those that seek for medical help the most. Its prevalence is estimated in 12% of the population being more common in women with a prevalence of 18 to 20%, 6% of the men and 4 to 8% of the children. Its economic impact in the productivity and leisure is significant, and the headache attacks may incapacitate the patients for the usual activities. With a complex and still unknown pathophysiology, migraine may present with intermittent and peculiar episodes of intense headache. The most efficient approach for the treatment includes the avoidance of the trigger factors, preventive treatment, rescue treatment for the moments of pain and the accessory or non drug treatment. For the preventive treatment, scope of this update, various classes of substances are used and include the beta blockers, tricyclic antidepressants (and recently the selective serotonin reuptake inhibitors), calcium antagonists, serotonin antagonists, anticonvulsants and others. Even though its mechanisms of action in the treatment of migraine are unknown, it seems that all of the drugs influence the central serotonergic, noradrenergic and gabaergic functions. New proposals for the mechanisms of action of some of these drugs, also include the inhibition of the synthesis of nitric oxide and the modulation of the neuronal cationic channels. When individualized and correctly used, these preventive medications have been held responsible for important reductions in the frequency and intensity of migraine episodes, decreasing this way, the marathon of suffering and doubtful approaches, that these patients are usually submitted.

**KEY WORDS:** migraine, preventive treatment, prophylactic treatment.

\*Diretor do Centro de Avaliação e Tratamento da Dor de Cabeça do Rio de Janeiro. Coordenador do ambulatório de Cefaléias Crônicas do Instituto de Neurologia Deolindo Couto da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ). Mestrando de Neurologia da Universidade Federal Fluminense (UFF); \*\*Doutor em Neurologia pela UFF. Chefe do Setor de Investigações em Cefaléias do Serviço de Neurologia do Hospital Universitário Antônio Pedro/UFF. Aceite: 27-fevereiro-1999.

Dr. Abouch V. Krymchantowski - R. Siqueira Campos 43/1002 - 22031-070 Rio de Janeiro RJ - Brasil.  
Email: abouchkrym@openlink.com.br

As migrêneas ou enxaquecas são cefaléias primárias de alta prevalência que acometem mais mulheres do que homens (em proporção de cinco mulheres para cada dois homens), e podem se iniciar na infância ou adolescência, acompanhando o paciente por toda a sua vida<sup>1,2</sup>. Com prevalência estimada em 12% da população, sendo 18 a 20% nas mulheres, 4 a 6% nos homens e 4 a 8% nas crianças, provocam impacto significativo na economia e no bem estar social de inúmeras pessoas e nações em todo o mundo<sup>1-3</sup>. A migrânea não tem ainda sua etiopatologia totalmente conhecida e caracteriza-se por uma combinação de alterações neurológicas e vasculares<sup>4</sup>, que podem cursar com ataques intermitentes e incapacitantes de cefaléia intensa ou moderada, com sintomas associados e características peculiares<sup>1</sup>. É sugerido atualmente que as migrêneas seriam verdadeiros distúrbios bio-eletrouímicos cerebrais possivelmente de causa genética, como evidenciado em pacientes com migrânea hemiplégica que apresentam uma disrupção no cromossomo 19p 13.1, gen que codifica a sub-unidade alfa-1 responsável pelos canais de cálcio (CACNL 1<sup>A</sup>4)<sup>5</sup>. Os distúrbios genéticos também podem estar associados com o gen transportador da serotonina<sup>6</sup>. Estas alterações se manifestariam de forma intermitente quando algum (ou alguns) fatores exógenos ou endógenos atuassem e interferissem com a normalidade eletrofisiológica cortical e/ou hipotalâmica e/ou em tronco cerebral. Isto deflagraria uma cascata de eventos químicos envolvendo o próprio córtex, o hipotálamo, o tronco cerebral com os seus núcleos serotoninérgicos (como o dorsal da raphe) e noradrenérgicos (como o locus ceruleus), e o chamado sistema trigêmeo-vascular que inclui o nervo trigêmeo, o seu núcleo caudado e as terminações nervosas perivasculares na circulação arterial meníngea e extracraniana<sup>7-10</sup>. Toda esta cascata química, demonstrada experimentalmente em modelos animais mas ainda não comprovada em humanos, resultaria em três fenômenos fisiopatológicos principais, os quais ocorreriam no momento das crises e seriam os responsáveis pela dor sentida pelo paciente: a dilatação das artérias extracranianas (ramos da carótida externa), a sua inflamação neurogênica causada pela liberação em suas paredes de substâncias vasoativas como o peptídeo geneticamente relacionado à calcitonina (CGRP), a substância P e as neurokininas, e a desinibição ou facilitação da transmissão dolorosa ao cérebro no núcleo caudado do trigêmeo<sup>11</sup> e possivelmente envolvendo também o núcleo dorso lateral dos segmentos cervicais altos (núcleos trigêmico-cervicais)<sup>12</sup>. Além disso, haveria, como demonstrado em estudos com tomografia por emissão de pósitrons (PET scan), durante as crises, hiperemia em determinadas áreas do tronco cerebral e córtex parietal e occipital, justificando os sintomas associados de náuseas e foto, fono ou osmofobias<sup>13,14</sup>. Os ataques de migrânea manifestam-se clinicamente, por dor de cabeça moderada a severa ou severa, de localização fronto-temporal unilateral ou bilateral, em caráter pulsátil e/ou em pressão, geralmente associada a náuseas (e/ou vômitos), e fobias ou intolerância à luzes fortes e/ou a ruídos intensos e/ou a odores mais marcantes. A dor pode durar de 4 a 72 horas quando não tratada ou tratada de forma ineficaz. A frequência é bastante variável havendo pacientes com ataques de cefaléia em caráter semanal e outros com episódios de dor menor que uma vez ao mês.

## TRATAMENTO

É fundamental para o sucesso do tratamento o diagnóstico correto. Entendemos que orientações claras ao paciente, sobre as causas e possíveis mecanismos da dor, assim como o fato de que ela pode ser deflagrada por fatores variados e comuns na vida de qualquer pessoa, são imperativas. A simples prescrição de medicamentos sem que o paciente entenda o porque de cefaléias tão desconfortáveis e incapacitantes é, ao nosso ver, sinônimo de insucesso e mais peregrinações. É importante também que as razões pelas quais os exames complementares não estão sendo solicitados sejam esclarecidas, e o paciente seja tranquilizado quanto a inexistência de um “tumor ou problemas mais sérios” de acordo com os seus padrões. Para o tratamento preventivo, que deve ser realizado quando há mais de 2 ataques incapacitantes e duradouros por mês, quando a despeito da frequência, a natureza dos ataques é devastadora e absolutamente impeditiva de quaisquer atividades, ou quando o paciente não pode ou não tolera o tratamento das crises<sup>15</sup>, utilizam-se várias classes diferentes de substâncias: os beta bloqueadores, os alcalóides do ergot, os antagonistas da serotonina, os antidepressivos, os antagonistas dos canais de cálcio, os anticonvulsivantes, os analgésicos e anti-inflamatórios não esteroidais e o grupo denominado de miscelânea, que inclui vários tipos diferentes de medicamentos. Estas substâncias foram estudadas, são comprovadamente superiores ao placebo, e têm sido utilizadas na prática clínica. O seu tempo de uso varia de

paciente para paciente e alguns autores preconizam a manutenção do tratamento preventivo por 8 a 12 meses após uma diminuição superior a 50% dos parâmetros da dor<sup>13,15</sup>. A forma de iniciar e de retirar a medicação utilizada deve ser lenta e gradual.

**Beta bloqueadores.** Utilizados há mais de 25 anos, ainda são considerados a primeira escolha de tratamento para os pacientes não asmáticos<sup>15</sup>. As pesquisas com estas substâncias comprovaram a sua eficácia clínica na redução dos parâmetros de dor em vários estudos controlados<sup>16-19</sup>. Os mecanismos de ação destas drogas nas migrêneas, parecem relacionar-se aos sistemas serotoninérgico e noradrenérgico inibindo a liberação de noradrenalina através do bloqueio de beta-receptores pré-juncionais, reduzindo a função de disparos neuronais do locus ceruleus, reduzindo a síntese de noradrenalina pela redução da tirosina hidroxilase e interagindo com os receptores serotoninérgicos 5-HT<sub>2b</sub> e c, e promovendo uma *downregulation* deles<sup>20</sup>. Os betabloqueadores usados com eficácia comprovada são o propranolol (que também é o mais antigo utilizado para a prevenção das migrêneas), nas doses de 40 a 180 mg/dia, o metoprolol nas doses de 50 a 200mg/dia, o atenolol nas doses de 50 a 120mg/dia, o nadolol nas doses de 80 a 240mg/dia e o timolol nas doses de 20 a 30mg/dia. O nadolol é o único destes beta bloqueadores com excreção predominantemente renal e sem metabolismo hepático. Todas estas substâncias devem ser administradas em doses crescentes até a otimização da relação dose/efeito individual para cada paciente. O insucesso com um deles não representa o de todos os beta bloqueadores, e podem ser feitas novas tentativas com outros componentes deste grupo de substâncias<sup>20</sup>. Os efeitos colaterais mais observados são a fadiga, depressão e distúrbios de memória, impotência sexual, tolerância reduzida para atividades físicas, bradicardia e hipotensão, ganho ponderal, vasoconstrição periférica, broncoespasmo (principalmente com os não cardioseletivos) e influências negativas no metabolismo glicídico e do colesterol. As maiores contra-indicações destas substâncias são insuficiência cardíaca congestiva, asma, diabetes descompensado, bradicardia, hipotensão, hiperlipidemias moderadas ou severas, doença vertebrobasilar, migrânea basilar ou hemiplégica e doença cerebral vascular.

**Alcalóides do ergot.** Derivada do espigão do centeio (ou centeio espigado), a ergotamina (tartarato de ergotamina) é utilizada para tratamento agudo das migrêneas desde a década de 20. Embora tenha sido inicialmente utilizada como tratamento agudo, a ergotamina e um derivado químico com núcleo básico ergolínicco semelhante ao seu, a metisergida, têm uma longa história de utilização como drogas preventivas para migrêneas. A metisergida é considerada a droga mais antiga prescrita especificamente para a profilaxia dos ataques de migrânea e sua eficácia situa-se em torno de 60%<sup>20-22</sup>. Embora a ação de ambas nas crises seja devida a um mecanismo de agonismo dos receptores 5-HT<sub>1</sub>, a ação do tartarato de ergotamina e da metisergida na prevenção parece estar ligada ao antagonismo dos receptores 5-HT<sub>2</sub>. O tartarato de ergotamina e a metisergida são indicadas para casos refratários e resistentes e para profilaxia a curto prazo, como nas migrêneas menstruais. As complicações relacionadas a fibroses retroperitoneais, pleuro-pulmonares e cardíaco-valvulares realmente existem, mas conceitos modernos sugerem que sejam devidas a idiosincrasias e não relacionadas a dose e tempo de uso<sup>20</sup>. Os efeitos colaterais mais observados são náuseas, dores musculares, alucinações, ganho ponderal, claudicações e as lesões fibróticas, cuja frequência situa-se em 1 a cada 2000 pacientes que as utilizam. Como contra-indicações relembremos: doença vascular periférica, cerebral, cardíaca, tromboflebitas, hipertensão severa, gravidez, doenças hepáticas ou renais importantes e história pregressa de reações fibróticas.

**Antagonistas da serotonina.** O pizotifeno e a cipro-heptadina são os componentes deste grupo de substâncias que revelaram eficácia em estudos controlados. O pizotifeno, embora tenha sido estudado na dose de 3 mg/dia, bem superior as doses utilizadas comumente na prática clínica, da ordem de 1 a 1,5 mg/dia, revelou-se eficaz na prevenção das migrêneas quando comparado ao placebo<sup>26</sup>. Em outro estudo, o pizotifeno foi comparado a metisergida<sup>22</sup> e utilizado na dose 0,5 mg três vezes ao dia, tendo sido estatisticamente superior em relação a melhora dos parâmetros da dor. A cipro-heptadina, originariamente usada como anti-histamínico principalmente em crianças, é utilizada nas doses de 8 a 24mg/dia e também revelou-se eficaz na diminuição do número de ataques de migrânea quando comparada ao placebo<sup>20</sup>. As drogas pertencentes a este grupo parecem exercer os seus efeitos de prevenção das migrêneas através do antagonismo 5-HT<sub>2</sub>, de influência inibitória nos receptores H-1 e muscarínicos e até por possível efeito analgésico primário<sup>20</sup>. O pizotifeno também possui ação de agonismo 5-HT<sub>1</sub> e não deve ser utilizado concomitantemente aos inibidores da MAO. Os seus efeitos colaterais mais comuns são a sedação e sonolência intensas, ganho ponderal acentuado e efeitos anticolinérgicos, e as contra-indicações principais são o glaucoma de angulo agudo e a hipertrofia prostática.

**Antidepressivos.** Os derivados tricíclicos são os antidepressivos mais utilizados na prevenção das migrêneas. Os mais comuns são a amitriptilina, nortriptilina, imipramina, clorimipramina, doxepina, desipramina e protriptilina. Os mecanismos pelos quais estas drogas parecem exercer sua ação são *downregulation* e antagonismo 5-HT<sub>2</sub>, diminuição da densidade dos receptores beta, inibição da recaptação sináptica de serotonina e noradrenalina

aumentando a disponibilidade destes neurotransmissores na fenda, e melhora da antinocicepção central através de um incremento dos mecanismos opióides endógenos<sup>20</sup>. Apesar da relação entre depressão e migrânea, os efeitos destas drogas no humor e na própria depressão não são dependentes de sua eficácia ou ação preventiva, e as doses e tempo necessários para a obtenção de alívio são menores para as migrâneas do que para os quadros depressivos. Além de sua indicação para as cefaléias vasculares, os tricíclicos são também utilizados em cefaléias tensionais crônicas e cefaléias crônicas diárias, e as doses preconizadas são de 10 a 150 mg/dia de amitriptilina e nortriptilina, 50 a 100mg/dia de imipramina, clorimipramina e doxepina<sup>23,24</sup>. Aconselha-se o início destas drogas em doses pequenas, com gradual aumento a cada 5-7 dias, e os efeitos colaterais mais observados são síndrome vertiginosa, ganho ponderal, aumento do apetite, sonolência, boca seca, constipação intestinal, bexiga neurogênica, visão borrada, tremor, diminuição do limiar de convulsões, taquicardia e acatisia. Como contra-indicações destacamos as arritmias cardíacas, glaucoma, retenção urinária e hipotensão arterial moderada a severa.

Outro grupo de antidepressivos também utilizados na prevenção das migrâneas é o dos inibidores da monoamino oxidase (MAO). Preconizado para as formas mais graves e refratárias de migrâneas, ou para pacientes com severa depressão associada, estas drogas podem provocar, além dos efeitos colaterais dos tricíclicos, hipotensão ortostática severa, redução significativa e incapacitante da libido, agitação psicomotora e grave crise hipertensiva, quando são ingeridas aminas simpaticomiméticas como a tiramina de queijos e vinhos, e a feniletilamina dos chocolates. As mais usadas deste grupo são a fenelzina e a tranilcipromina, nas doses de 15 a 60mg/dia, e os pacientes em uso de inibidores da MAO (IMAO) não devem usar para tratar as crises, os agonistas seletivos da serotonina como sumatriptan, zolmitriptan, rizatriptan e outros, os quais também são metabolizados pela MAOA. Finalmente, ainda entre os antidepressivos, os inibidores seletivos da recaptação da serotonina (ISRS) parecem exercer, embora em estudos questionáveis em função de um pequeno número de pacientes, alguma função benéfica na prevenção das migrâneas. A fluoxetina é o representante deste grupo de drogas mais estudado para uso em cefaléias, e os resultados obtidos em estudos controlados<sup>4,13,20</sup> foram conflitantes. Na dose de 20 a 50 mg/dia deve ser usada com cautela quando associado aos IMAO e a anticonvulsivantes, e iniciado também em doses pequenas (da ordem de 10 mg/dia) e aumentado gradualmente cada 5-7 dias. Outros compostos do grupo dos ISRS que possivelmente exercem efeitos benéficos na prevenção das migrâneas são a paroxetina, venlafaxina, sertralina e nefazodona. Nas doses de 10 a 40 mg/dia de paroxetina, 37,5 a 112,5 mg/dia de venlafaxina, 50 a 100 mg/dia de sertralina e 10 a 50 mg/dia de nefazodona, a venlafaxina em nossa experiência parece ser a mais eficaz embora não tenham sido realizados estudos comparativos controlados<sup>25</sup>. A associação entre compostos deste grupo de antidepressivos e os tricíclicos, com redução das doses destes últimos, pode ser benéfica por manter a eficácia da ação no sistema serotoninérgico, reduzindo os efeitos colaterais noradrenérgicos e anticolinérgicos frequentemente observados com os tricíclicos<sup>25</sup>.

*Antagonistas dos canais de cálcio.* Os componentes deste grupo de drogas apresentam estruturas químicas variadas e diferem em eficácia clínica, perfil de efeitos colaterais e contra-indicações. A flunarizina, derivado difenilpiperazínico não disponível comercialmente nos Estados Unidos e Reino Unido, foi comparada em estudos controlados ao placebo, ao pizotifeno, ao propranolol e ao metoprolol, e demonstrou clara superioridade em relação ao primeiro, mas foi similar em termos estatísticos quando comparada as outras drogas estudadas<sup>13</sup>. A flunarizina age basicamente reduzindo a frequência e a intensidade dos ataques<sup>13</sup>. Embora preconizada na dose de 10mg/dia, há um estudo recomendando a sua utilização em dose única de 3 mg/dia a noite<sup>27</sup>, o que revela a mesma eficiência sem os indesejáveis efeitos colaterais de ganho ponderal acentuado, sonolência, tremor e sintomas extrapiramidais, estes últimos menos comuns e mais observados com o uso prolongado (superior a 6 a 8 meses). A flunarizina demanda de 4 a 6 semanas para começar a demonstrar eficácia em relação a melhora dos parâmetros de dor e também possui efeito residual quando de sua suspensão, por até 4 semanas<sup>28</sup>. O verapamil, substância fenilalquilaminífrica eficaz para a prevenção das cefaléias em salvas<sup>29</sup>, é o antagonista do cálcio mais usado nos Estados Unidos para a prevenção das migrâneas. Embora pouco eficaz<sup>25</sup>, demonstrou ser superior ao placebo em dois estudos controlados<sup>13</sup> e tem a sua dose preconizada para as migrâneas da ordem de 80mg três ou quatro vezes ao dia. Seu efeito colateral mais frequente é uma incômoda constipação intestinal que acomete 43% dos pacientes. As diidropropradininas representadas pela nifedipina, nimodipina e nicardipina também têm o seu papel na profilaxia das migrâneas. A nifedipina, embora possa deflagrar ataques de migrânea em até 30% dos pacientes que a utilizam, foi superior ao placebo em um estudo<sup>30</sup> e inferior, embora ainda eficaz, quando comparada a flunarizina<sup>31</sup> e ao propranolol<sup>32</sup>. A sua dose foi de 10mg duas a três vezes ao dia e seu maior efeito foi o de reduzir a frequência dos ataques de cefaléia<sup>31,32</sup>. A nimodipina, em doses de 40mg três vezes ao dia não foi superior ao placebo tanto na prevenção dos ataques de migrânea sem aura como em outro estudo de sua utilização nas migrâneas com aura<sup>33,34</sup>. Em nossa experiência no entanto, a nimodipina na dose de 30mg três ou quatro vezes ao dia revela-se eficaz na redução da frequência de episódios de dor<sup>25</sup>. Por último, a nicardipina, estudada

nas doses de 20 mg duas vezes ao dia, demonstrou significativa superioridade ao placebo, levando a reduções na frequência da ordem de 62%<sup>35</sup>. O diltiazem, derivado benzodiazepínico, não foi eficaz na redução dos parâmetros de dor e na prática clínica não se revela uma droga comumente utilizada para este fim. Os componentes deste grupo de substâncias parecem exercer os seus efeitos benéficos nas migrêneas através do bloqueio da liberação de serotonina plaquetária, da interferência na inflamação neurovascular, no início e propagação do fenômeno da depressão alastrante, da inibição das enzimas cálcio-dependentes empregadas na síntese de prostaglandinas e finalmente, da inibição da contração do músculo liso da parede vascular. Os efeitos colaterais mais frequentes são a constipação, bloqueio A-V, insuficiência cardíaca congestiva e hipotensão com o verapamil; hipotensão, taquicardia reflexa, náusea e vômitos e cefaléia com a nifedipina; hipotensão, bloqueio A-V e cefaléia com o diltiazem, e ganho ponderal, sonolência, tonteira, hipotensão e reações extrapiramidais com a flunarizina. As suas contra-indicações mais importantes são a insuficiência cardíaca congestiva, bloqueio cardíaco, bradicardia moderada a severa, hipotensão, flutter ou fibrilação atrial e constipação severa.

*Anticonvulsivantes.* Nos últimos 5 anos, crescente atenção tem sido dada a este grupo de drogas para a prevenção das migrêneas. O divalproex, aprovado pelo Food and Drug Administration (FDA) americano em 1995 para tal uso, e o recente emprego da lamotrigina e da gabapentina corroboram a importância da estabilização elétrica neuronal através da modulação de canais como os gabaérgicos, na fisiopatologia das migrêneas. O divalproex, recomendado para pacientes com quadros refratários e cefaléia crônica diária, parece exercer os seus efeitos benéficos promovendo aumento dos níveis do ácido gama-aminobutírico nas vesículas pré-sinápticas, melhora da resposta pós-sináptica ao GABA, elevação da condutância ao potássio produzindo hiperpolarização neuronal, inibição da firing rate dos neurônios serotoninérgicos do núcleo dorsal da raphe, e ação de modulação nos receptores GABAA<sup>20,36</sup>. O divalproex deve ser iniciado em doses pequenas, da ordem de 125 a 250 mg/dia, para depois e progressivamente ter os seus níveis elevados a 1000 a 2000 mg/dia em três tomadas. Sua eficácia maior é atingida com níveis séricos situados entre 50 e 100microg/ml. Seus efeitos colaterais mais comuns são náusea e desconforto gástrico(por vezes pirose), sedação, perda de cabelo, disfunções plaquetárias, tremor, distúrbios da cognição, ganho ponderal e hepatotoxicidade. As suas contra-indicações mais importantes são a gravidez, doença hepática e uso concomitante de benzodiazepínicos e barbitúricos. A lamotrigina, droga atuante nos canais de sódio, foi preconizada por D' Andrea para migrêneas com aura com alta frequência de episódios<sup>37</sup>, mas, em estudo controlado para o tratamento de migrêneas com e sem aura, não foi superior ao placebo<sup>38</sup>. Finalmente a gabapentina, criada como um análogo estrutural do GABA e único dos anticonvulsivantes desta geração não metabolizado no fígado, tem sido preconizada para a prevenção das migrêneas, com ação decorrente de sua capacidade de penetrar a barreira hematoencefálica (ao contrário do GABA). Atuando em um sítio protéico neuronal ainda não bem definido<sup>39</sup>, a gabapentina é usada em doses de 300 a 400 mg três vezes ao dia e deve ser iniciada em doses pequenas (150 a 300 mg/dia) e aumentada gradualmente.

*Antiinflamatórios não esteroideais.* Os componentes deste grupo de substâncias que revelam eficácia clínica na profilaxia das crises de migrânea são o ácido acetilsalicílico, a indometacina, o fenoprofeno, o naproxeno sódico e o ácido tolfenâmico. Apesar destas drogas terem ação mais notável durante os ataques de migrânea, ou seja, utilizadas como tratamento agudo, também demonstraram utilidade quando empregadas no tratamento preventivo, principalmente nos chamados períodos limitados ou específicos, tais como nas fases pré e "permenstruais"<sup>13</sup>. O ácido acetilsalicílico nas doses de 13,5 mg/kg/dia ou 650 mg duas vezes ao dia, a indometacina nas doses de 25 mg três vezes ao dia ou 50 mg via retal duas vezes ao dia, o fenoprofeno nas doses de 200 a 600 mg duas vezes ao dia, o naproxeno sódico nas doses de 275 a 550 mg duas vezes ao dia e o ácido tolfenâmico, recentemente lançado no Brasil, nas doses de 100 mg três vezes ao dia, revelaram-se eficazes quando comparados ao placebo em vários estudos para a sua utilização na prevenção dos ataques migranosos<sup>40-44</sup>. Os mecanismos de ação pelos quais estas drogas exercem os seus efeitos nas migrêneas, parecem ser a inibição da ciclooxigenase inibindo a síntese das prostaglandinas, a inibição da lipoxigenase inibindo a síntese dos leucotrienos, o antagonismo de receptores das prostaglandinas e a sua habilidade em interferir com vários processos das membranas celulares. Com relação a efeitos colaterais, destacam-se o sangramento gastrointestinal, úlceras orais, ativação ou agravamento de colites, cefaléia, tonteira e sensação de "cabeça vazia", sonolência, zumbidos, retenção hídrica, agravamento ou ativação de asma e exacerbação de hipertensão. Como contra-indicações relembramos úlcera gástrica ativa, gastrites, doenças renais, disfunções hemorrágicas, asma sensível ao ácido acetilsalicílico, hipertensão severa e colite<sup>20</sup>.

*Miscelânea.* Neste grupo de drogas, estão várias substâncias de estrutura farmacológica diferente, que demonstraram eficácia em comparação ao placebo, na prevenção das crises de migrânea. Em estudos controlados, a clonidina, o baclofen, o feverfew, a riboflavina e o magnésio tem sido preconizados para este fim. A clonidina é agonista alfa-2-adrenérgico central, tradicionalmente utilizado como antihipertensivo, que é empregado nas

doses de 0,05 a 0,2 mg/dia principalmente nos sintomas de abstinência de narcóticos em pacientes com cefaléia crônica diária. Comparada ao propranolol em estudo que envolveu 23 pacientes<sup>45</sup>, demonstrou menor eficácia na redução da frequência dos episódios de dor (da ordem de 38% comparado ao propranolol que reduziu a frequência em mais de 50% em 62% dos pacientes), mas foi mais tolerada, com índice de efeitos colaterais da ordem de 52%, enquanto com o propranolol, 62% dos pacientes apresentaram. O baclofen é um relaxante muscular e potente antiespasmódico com mecanismo de ação desconhecido nas migrêneas. Embora utilizado com eficiência no tratamento das síndromes neurálgicas, com doses a partir de 10 mg duas a três vezes ao dia até 60 a 80 mg/dia, inibe os reflexos mono e polissinápticos em nível medular, sendo um análogo do GABA com propriedades depressivas no sistema nervoso central. Pode provocar sedação, ataxia, sonolência e depressão respiratória e cardiovascular<sup>20</sup>. O feverfew, nome dado a planta *Thanasacetum parthenium* cultivada em *Kibutzis* israelenses, inibe a liberação plaquetária de serotonina e foi eficaz na redução da frequência e intensidade dos ataques de migrânea em estudo controlado<sup>46</sup>. Nas doses de 100 a 200 mg/dia em cápsulas de folhas secas desta planta, não apresenta efeitos colaterais dignos de nota. A riboflavina ou vitamina B2 tem sido estudada desde 1994 por Schoenen, que inicialmente publicou estudo aberto<sup>47</sup> e recentemente estudos multicêntricos controlados<sup>48,49</sup>, comprovando a sua eficácia na prevenção da migrânea. O seu mecanismo de ação parece ser relacionado ao aumento do potencial de fosforilação mitocondrial que se revela reduzido nos migranosos, e a dose preconizada é de 400 mg/dia. Finalmente o magnésio, com resultados inconclusivos<sup>50,51</sup>, nas doses de 180 a 200 mg duas vezes ao dia, também tem sido sugerido em função da observação de que o seu conteúdo intracelular neuronal, assim como no soro, na saliva e nos eritrócitos, encontra-se reduzido em pacientes com migrânea<sup>50,51</sup>.

## CONCLUSÕES

O grande número de drogas e classes diferentes de substâncias empregadas no tratamento preventivo das migrêneas atesta que, na realidade, nenhuma delas é inteiramente eficaz. Além disto, muitas destas substâncias podem levar até 40-50 dias para começarem a demonstrar alguma eficácia clínica, o que muitas vezes resulta em trocas precoces de medicamentos. Embora atualmente os estudos e os maiores recursos estejam sendo empregados no desenvolvimento de drogas que atuem basicamente durante os ataques agudos, deve-se adotar estratégias e enfatizar o interesse para as substâncias preventivas e que efetivamente reduzirão a frequência e intensidade dos ataques de dor, permitindo assim minimizar o profundo impacto econômico e social provocado pelas migrêneas. A utilização mais eficiente e menos tóxica destas drogas, usadas individual ou associadamente, demanda conhecimento profundo de sua farmacologia, do paciente a ser tratado e da experiência clínica do médico. Condutas multidisciplinares combinando terapias comportamentais, eliminação dos fatores deflagradores, drogas preventivas e o uso criterioso do tratamento agudo pode, de forma clara e em muitos pacientes, reduzir significativamente o obstáculo de sofrimento que esta cefaléia primária pode representar.

## REFERÊNCIAS

1. Stewart WF, Shechter A, Lipton RB. Migraine heterogeneity, disability, pain intensity, and attack frequency and duration. *Neurology* 1994;44(Suppl4):S24-S39.
2. Rasmussen BK Epidemiology of headache. *Cephalalgia* 1995;15:45-68.
3. Stewart WF, Lipton RB, Simon D. Work-related disability: results from the American migraine study. *Cephalalgia* 1996;16: 231-238.
4. Silberstein SD. Preventive treatment of migraine: an overview. *Cephalalgia* 1997;17:67-72.
5. Codignola A, Tarroni P, Clementi F, et al. Calcium channel subtypes controlling release from human small cell lung carcinoma cell lines. *J Biol Chem* 1993;268:2640-2647.
6. Oglvie AD, Russel MB, Dhall P, et al. Altered allelic distributions of the serotonin transporter gene in migraine without aura and migraine with aura. *Cephalalgia* 1998;18:23-26.
7. Goadsby PJ, Edvinson L, Ekman R. Vasoactive peptide release in the extracerebral circulation of humans during migraine headache. *Ann Neurol* 1990;28:183-187.
8. Olesen J, Friberg L, Olsen TS, et al. Timing and topography of cerebral blood flow, aura, and headache during migraine attacks. *Ann Neurol* 1990;28:791-798.
9. Olesen J, Larsen B, Lauritzen M. Focal hyperemia followed by spreading oligoemia and impaired activation of rCBF in classic migraine. *Ann Neurol* 1981;9:344-352.
10. Saxena PR. Cranial arteriovenous shunting: an in vivo animal model for migraine. In: Olesen J, Moskowitz MA. *Experimental headache models*. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1995:189-198.
11. Olesen J. Cerebral and extracranial circulatory disturbances in migraine: pathophysiological implications. *Cerebrovasc Brain Metab Rev* 1991;3:1-28.

12. Goadsby PJ, Knight YE, Hoskin KL. Stimulation of the greater occipital nerve increases metabolic activity in the trigeminal nucleus caudalis and cervical dorsal horn of the cat. *Pain* 1997;73:23-28.
13. Spierings EL. Preventive pharmacological treatment. In Spierings EL. Management of migraine. Newton: Butterworth-Heinemann, 1996:65-104.
14. Welch KMA, Cao Y, Aurora S, Wiggins G, Vinkingstad EM. MRI of the occipital cortex, red nucleus, and substantia nigra during visual aura of migraine. *Neurology* 1998;51:1465-1469.
15. Lance JW. Preventive treatment of migraine. In Goadsby PJ, Silberstein S. Headache. Newton: Butterworth-Heinemann, 1998:131-142.
16. Nadelman JW, Stevens J, Saper JR. Propranolol in the prophylaxis of migraine. *Headache* 1986;26:175-182.
17. Johannsson V, Nilsson LR, Widelius T, et al.. Atenolol in migraine prophylaxis: a double-blind cross-over multicentre study. *Headache* 1987;27:372-374.
18. Andersson PG, Dahl S, Hansen JH, et al.. Prophylactic treatment of classic and non-classical migraine with metoprolol: a comparison with placebo. *Cephalalgia* 1983;3:207-212.
19. Ryan RE Sr, Ryan RE Jr., Sudilovsky A. Nadolol: its use in the prophylactic treatment of migraine. *Headache* 1983;23:26-31.
20. Saper JR, Silberstein S, Gordon DC, Hamel RL. Handbook of headache management. Baltimore:Williams & Wilkins, 1993: 53-82.
21. Pedersen E, Moller CE. Methysergide in migraine prophylaxis. *Clin Pharmacol Ther* 1966;7:520-526.
22. Andersson PG. BC-105 and deseril in migraine prophylaxis: a double-blind study. *Headache* 1973;13:68-73.
23. Couch JR, Hassanem RS. Amitriptyline in migraine prophylaxis. *Arch Neurol* 1979; 36:695-699.
24. Gomersall JD, Stuart A. Amitriptyline in migraine prophylaxis: changes in pattern of attacks during a controlled clinical trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1973;36:684-690.
25. Krymchantowski AV. Tratamento preventivo das migr neas ou enxaquecas. *JBM* 1998;74:15-28.
26. Arthur GP, Hornabrook RW. The treatment of migraine with BC 105 (pizotifen): a double blind trial. *N Z Med J* 1971;73:5-9.
27. Bassi P, Brunati L, Rapuzzi B, Alberti E, Mangoni A. Low-dose flunarizine in the prophylaxis of migraine. *Headache* 1992;32:390-392.
28. Sirense PS, Hansen K, Olesen J. A placebo-controlled, double-blind, cross-over trial of flunarizine in common migraine. *Cephalalgia* 1986;6:7-14.
29. Gabai IJ, Spierings ELH. Prophylactic treatment of cluster headache with verapamil. *Headache* 1989;29:167-168.
30. Kahan A, Weber S, Amor B, Guerin F, Degeorges M. Nifedipine in the treatment of migraine in patients with Raynaud's phenomenon. *N Engl J Med* 1983; 308:1102-1103.
31. Lamsudin R, Sadjimin T. Comparison of the efficacy between flunarizine and nifedipine in the prophylaxis of migraine. *Headache* 1993;33:335-338.
32. Albers GW, Simon LT, Hamik A, Peroutka SJ. Nifedipine versus propranolol for the initial prophylaxis of migraine. *Headache* 1989; 29:214-217.
33. Migraine-Nimodipine European Study Group (MINES). European multicenter trial of nimodipine in the prophylaxis of common migraine (migraine without aura). *Headache* 1989;29:633-638.
34. Migraine-Nimodipine European Study Group (MINES). European multicenter trial of nimodipine in the prophylaxis of classic migraine (migraine with aura). *Headache* 1989; 29:639-642.
35. Leandri M, Rigardo S, Schizzi R, Parodi CI. Migraine treatment with nicardipine. *Cephalalgia* 1990;10:111-116.
36. Rothrock JF. Clinical studies of valproate for migraine prophylaxis. *Cephalalgia* 1997;17:81-83.
37. D'Andrea G, Granella F. Effectiveness of lamotrigine in the prophylaxis of migraine with aura: an open pilot study (Abstr). *Cephalalgia* 1997;17:438.
38. Steiner TJ, Findley LJ, Yuen AWC. Lamotrigine versus placebo in the prophylaxis of migraine with and without aura. *Cephalalgia* 1997;17:109-112.
39. Suman-Chauhan N, Webdale L, Hill DR, Woodruff GN. Characterization of [3H]-gabapentin binding to a novel site in rat brain: homogenate binding studies. *Eur J Pharmacol* 1993;244:293-301.
40. Ziegler DK, Ellis DJ. Naproxen in prophylaxis of migraine. *Arch Neurol* 1985;42:582-584.
41. Mikkelsen BM, Falk JV. Prophylactic treatment of migraine with tolfenamic acid: a comparative double-blind crossover study between tolfenamic acid and placebo. *Acta Neurol Scand* 1982; 66:105-111.
42. Diamond S, Solomon GD, Freitag FG, Mehta ND. Fenoprofen in the prophylaxis of migraine: a double-blind, placebo controlled study. *Headache* 1987; 27:246-249.
43. O'Neill BP, Mann JD. Aspirin prophylaxis in migraine. *Lancet* 1978; 2:1179-1181.
44. Buring JE, Peto R, Hennekens CH. Low-dose aspirin for migraine prophylaxis. *JAMA* 1990; 264:1711-1713.
45. Kass B, Nestvold K. Propranolol (Inderal) and clonidine (Catapressan) in the prophylactic treatment of migraine: a comparative trial. *Acta Neurol Scand* 1980;61:351-356.
46. Murphy JJ, Hepinstall S, Mitchell JRA. Randomized double-blind placebo-controlled trial of feverfew in migraine prevention. *Lancet* 1988; 2:189-191.
47. Schoenen J, Lenaerts M, Bastings E. High-dose riboflavin as a prophylactic treatment of migraine: results of an open pilot study. *Cephalalgia* 1994;14:328-329.
48. Schoenen J, Lenaerts M, Bastings E. High-dose riboflavin as a novel prophylactic antimigraine therapy: results from a double-blind, randomized, placebo-controlled trial (Abstr). *Cephalalgia* 1998;17:244.
49. Schoenen J, Jacquy J, Lenaerts M. Effectiveness of high-dose riboflavin in migraine prophylaxis: a randomized controlled trial. *Neurology* 1998;50:466-470.
50. Gallai V, Sarchielli P, Morucci P, Abbritti G. Magnesium content of mononuclear blood cells in migraine patients. *Headache* 1994;34:160-165.
51. Peikert A, Wilimzig C, Kohne-Volland R. Prophylaxis of migraine with oral magnesium: results from a prospective, multicenter, placebo-controlled and double-blind randomized study. *Cephalalgia* 1996;16:257-263.