

Tratamento profilático da migrânea

Migraine prophylactic treatment

Fabiola Lys Medeiros¹, Paloma Lys Medeiros¹, Wilson Farias da Silva¹,
José Antunes-Rodrigues², Wagner Luís Reis², Marcelo Moraes Valença¹

¹Deptos. de Neuropsiquiatria e Histologia, Universidade Federal de Pernambuco, Recife, PE

²Depto. de Fisiologia, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, SP

Medeiros FL¹, Medeiros PL¹, Silva WF¹, Antunes-Rodrigues J², Reis WL², Valença MM¹
Tratamento profilático da migrânea. *Migrâneas cefaléias* 2008;11(1):33-41

RESUMO

Migrânea é uma cefaléia episódica comum. Um plano compreensivo de tratamento para cefaléia inclui o tratamento agudo da crise para melhora da dor e do prejuízo funcional, e a terapia profilática de longo prazo para reduzir a frequência, intensidade e duração das crises. Dentre as cefaléias primárias, pacientes com migrânea são os que mais procuram assistência médica. A abordagem mais eficiente para o tratamento inclui o afastamento dos fatores deflagradores, tratamento medicamentoso preventivo, uso de medicamentos abortivos para os momentos de dor, e as terapias acessórias ou não-medicamentosas. A prevenção medicamentosa da migrânea pode aumentar o limiar para ativação do processo migranoso tanto centralmente como periféricamente, diminuir a ativação do centro gerador da migrânea, aumentar a antinocicepção central, aumentar o limiar para a depressão alastrante e estabilizar o sensível sistema nervoso dos migranosos através de modificações do tono simpático ou serotoninérgico. Para o plano de tratamento profilático, várias são as classes de medicamentos utilizadas como: beta-bloqueadores, antidepressivos tricíclicos, inibidores seletivos da recaptação da serotonina, antagonistas dos canais de cálcio, antagonistas da serotonina, anticonvulsivantes e outros. Embora os seus mecanismos de ação nas migrâneas 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. Todos estes medicamentos preventivos têm sido responsáveis por reduções importantes na frequência e intensidade dos episódios de migrânea, diminuindo assim o sofrimento dos migranosos.

Palavras-chave: Migrânea; prevenção; tratamento profilático.

ABSTRACT

Migraine is a common episodic headache disorder. A comprehensive headache treatment plan includes acute attack treatment to relieve pain and impairment and long-term prophylactic therapy to reduce attack frequency, severity, and duration. Among the primary headaches, patients with migraine are the majority who seek for medical help. The pathophysiology of migraine is complex and still unknown. The most efficient approach for treatment includes the avoidance of the trigger factors, preventive treatment, acute abortive treatment for the moments of pain and the accessory or non-drug treatment. A preventive migraine drug can raise the threshold to activation of the migraine process either centrally or peripherally, decrease activation of the migraine generator, enhance central antinociception, raise the threshold for spreading depression and stabilize the more sensitive migrainous nervous system by changing sympathetic or serotonergic tone. For the migraine preventive treatment plan, various classes of substances are used: beta-blockers, tricyclic antidepressants, selective serotonin reuptake inhibitors, calcium antagonists, serotonin antagonists, anticonvulsants and others. Even though its mechanisms of action in the treatment of migraine are still 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. All prophylactic medications have been held responsible for important reductions in the frequency and intensity of migraine episodes, decreasing this way, the suffering of the migrainers.

Key words: Migraine; prevention; prophylactic treatment.

INTRODUÇÃO

A cefaléia é um fenômeno conhecido desde os primórdios da história da humanidade e descrições relativas a essa doença foram feitas há mais de 7 mil anos a.C. À semelhança da mitologia grega, as divindades egípcias também padeceram de cefaléia, como atestam os parágrafos dos papiros de Ebers, Beatty V. Por volta de 1.500 a.C., os antigos egípcios gravaram no papiro de Geoge Ebers uma cena do tratamento da cefaléia, descrita da seguinte forma: "O médico deve amarrar à cabeça do paciente um crocodilo de argila, com olhos de lousa e trigo na boca, usando uma faixa de puro linho sobre a qual devem estar escritos os nomes dos deuses". Os relatos sugeriam a melhora desses pacientes, provavelmente devido à compressão das artérias dilatadas do couro cabeludo.^{1,2} Estudos recentes têm demonstrado que cerca de 80% da população apresenta, pelo menos, um episódio de cefaléia durante o período de um ano. As migrêneas são cefaléias primárias de alta prevalência que acometem mais mulheres do que homens (5:2) e podem iniciar na infância ou adolescência, acompanhando o paciente por toda a sua vida.

A prevalência de migrânea na população geral é estimada em 12%, provocando impacto significativo na economia e no bem-estar social de inúmeras pessoas e nações em todo o mundo. A maioria desses casos nem sempre tem o diagnóstico e tratamento adequados. Na década passada ocorreu um progresso digno de nota no tratamento das cefaléias, graças à presença de um esquema medicamentoso amplamente aceito para o tratamento da cefaléia benigna persistente ou recorrente.^{2,3}

Um grande avanço no estudo da cefaléia ocorreu em 1980, quando foi criada a Sociedade Internacional de Cefaléia (International Headache Society). Desde então, foram descritos mais de 150 tipos diferentes de cefaléias, cada um com seu quadro clínico peculiar e tratamento diferenciado. A Sociedade Internacional de Cefaléia, em 1988, publicou a Classificação e Critérios Diagnósticos das Cefaléias, Nevralgias Cranianas e Dor Facial, a partir da qual o estudo desse assunto tornou-se cada vez mais aperfeiçoado, palpante e atual.²

A migrânea não é caracterizada apenas pela presença de cefaléia, mas pelo estado de susceptibilidade constante que torna o migranoso sujeito permanentemente a crises, mediante fatores desencadeantes. Para que esses fatores possam eventualmente provocar uma crise, é necessária a preexistência da susceptibilidade migranosa, comum a todos os doentes.³⁻⁴

Muitas são as hipóteses, mecanismos e causas relacionadas às migrêneas, tais como alimentos, alergias, vasoespasmos, alterações serotoninérgicas, distúrbios plaquetários, alterações na barreira hemato-encefálica ou origem psicogênica. Evidências indicam que a migrânea é uma doença neurológica que se origina na intimidade do sistema nervoso, com bases genéticas.⁴

A fisiopatologia da migrânea ainda não foi completamente elucidada. As principais estruturas envolvidas parecem ser o córtex e tronco cerebral, o sistema trigeminovascular e os grandes vasos do polígono de Willis, as fibras autonômicas que inervam estes vasos, e os vários agentes vasoativos liberados localmente, como a substância P, o peptídeo relacionado ao gene da calcitonina (CGRP), o óxido nítrico (NO), o peptídeo vaso-intestinal, o neuropeptídeo Y, a acetilcolina, a noradrenalina, as neurocininas, entre outros.⁵⁻⁷

A depressão alastrante cortical (DAC) é o fenômeno neurológico que provavelmente justifica os achados experimentais e clínicos na migrânea. A DAC possui velocidade de propagação semelhante à da aura visual e seu correlato cortical, ativa o núcleo espinhal do trigêmeo e está relacionada à liberação de CGRP e ON. Alterações circulatórias detectadas por métodos complementares reforçam a ocorrência da depressão alastrante.⁸⁻¹¹

A identificação de anormalidades nos cromossomos 1 e 19 relacionadas com a migrânea hemiplérgica familiar são decorrentes de alterações nos canais de cálcio voltagem dependente tipo P/Q, específicos do sistema nervoso central, que regulam a liberação de vários neurotransmissores, incluindo provavelmente a serotonina. A exemplo de outras anormalidades neurológicas paroxísticas que resultam da hiperexcitabilidade da membrana plasmática, é possível que a migrânea ocorra devido a um distúrbio de canais iônicos.¹²⁻¹⁴

Deve-se propor o tratamento profilático para todos os pacientes com crises de migrânea frequentes com o intuito de melhorar a qualidade de vida, diminuir o grau de incapacidade, reduzir sua frequência e intensidade, bem como facilitar sua resposta ao tratamento abortivo. Expectativas realistas devem ser estabelecidas para o tratamento, assim como identificar as morbidades associadas, fatores desencadeantes e agravantes. O tipo de tratamento profilático a ser seguido (nenhum, episódico, periódico ou contínuo) deve ser avaliado com a orientação do preenchimento do diário da cefaléia.^{4,10,11}

As indicações da profilaxia para a migrânea devem ser consideradas conjuntamente com os seguintes critérios: frequência das crises (três ou mais crises por mês); grau

de incapacidade; falência da medicação abortiva (ineficácia, uso abusivo ou excessivo, intolerância); subtipos especiais (migrânea: basilar, hemiplégica, com aura prolongada, com auras freqüentes e atípicas e infarto migranoso); ineficácia da profilaxia não farmacológica quando tiver sido essa a preferência inicial do paciente; e particularidades como intenção de engravidar, gestação, amamentação, idade (crianças e idosos) e alergias.^{4,15-19}

As medicações profiláticas da migrânea devem ser iniciadas com baixas doses e incrementadas gradualmente, dando-se preferência à monoterapia, e, em casos selecionados, à politerapia. Cada esquema terapêutico deve ser mantido por um prazo mínimo de dois a seis meses, sendo descontinuado gradativamente, quando a melhora estiver consolidada.^{20,21} Já outros autores preconizam a manutenção do tratamento preventivo por oito a 12 meses após uma diminuição dos parâmetros de dor superior a 50%.^{22,23}

Diante de uma condição tão complexa como a migrânea, os tipos de tratamento podem ser mais uma faceta do problema. A abordagem mais eficiente para o tratamento profilático das migrêneas inclui o afastamento dos fatores deflagadores, tratamento medicamentoso preventivo, uso de medicamentos de resgate para os momentos de dor, e as terapias acessórias ou não medicamentosas. Para o tratamento profilático, utilizam-se várias classes de medicamentos que incluem: a) beta-bloqueadores, dentre eles, o propranolol que age nos receptores beta-1 e beta-2; b) antidepressivos tricíclicos como a amitriptilina, que inibe tanto a recaptção de noradrenalina como a de serotonina, e c) entre outros (alcalóides do ergot, antagonistas de canais de cálcio, antagonistas da serotonina, anticonvulsivantes, etc). Essas substâncias estudadas são comprovadamente superiores ao placebo e têm sido utilizadas na prática clínica.^{15, 24-29}

Os beta-bloqueadores são utilizados há mais de 25 anos, sendo considerados tratamentos de primeira linha e de alta eficácia. Os mecanismos de ação destas drogas na migrânea parecem estar relacionados aos sistemas serotoninérgico e noradrenérgico, tais como: inibindo a liberação de noradrenalina através do bloqueio de beta-receptores pré-juncionais (beta 1 e beta 2); reduzindo a função de disparos neuronais no *locus ceruleus*; reduzindo a síntese de noradrenalina pela diminuição da tirosina hidroxilase; interagindo com os receptores serotoninérgicos 5-HT_{2b} com redução desses; apresentando ação simpaticomimética; e funcionando como estabilizadores de membrana com boa penetrabilidade no SNC.²²

A ação antimigranosa do propranolol foi desco-

berta fortuitamente por Rabkin (1966), quando estudava a ação dessa droga na profilaxia da *angina pectoris*. Esse pesquisador verificou que um de seus pacientes apresentava acentuada redução da freqüência das crises migranosas e respectivo recrudescimento das crises quando da interrupção dessa droga. A partir disso, numerosos ensaios controlados com placebo e com outros profiláticos comprovaram a eficácia desse fármaco. Os beta-bloqueadores usados com eficácia comprovada são: propranolol nas doses de 40 a 180 mg/dia (sendo o mais antigo utilizado na prevenção das migrêneas); o metoprolol (50 a 200 mg/dia); o atenolol (50 a 120 mg/dia); o nadolol (80 a 240 mg/dia); e o timolol (20 a 30 mg/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 outros, e podem ser realizadas novas tentativas com outros componentes deste grupo de substâncias.^{3,15,20}

Os efeitos colaterais dos beta-bloqueadores são: 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 são insuficiência cardíaca congestiva, asma, diabetes descompensado, bradicardia, hipotensão, hiperlipidemias moderadas ou graves, doença vertebrobasilar, migrânea basilar ou hemiplégica e doença cerebrovascular.³⁰

Em estudo recente, observou-se que o propranolol na dose diária de 60 mg/dia em 25 pacientes foi extremamente eficaz em reduzir tanto o número mensal de ataques de migrânea (19 ± 2 para 5 ± 2) quanto o índice de cefaléia (162 ± 25 para 35 ± 13), produto da freqüência de crises por mês X duração da dor em horas X intensidade da dor; quando se comparou o período antes e noventa dias após o tratamento. O percentual de redução ($\geq 50\%$) no número de dias com migrânea, para aquelas que completaram todo o estudo foi de 84% (21/25); e 66% (21/32), para as que não completaram todo o estudo (Figura 1).³¹

Em 1976, 83 pacientes com migrânea foram incluídas em um estudo duplo cego, mas apenas 62 pacientes concluíram as oito semanas de tratamento ou placebo. No final do estudo, 32 pacientes (52% dos que completaram o estudo) preferiram o propranolol ao invés do

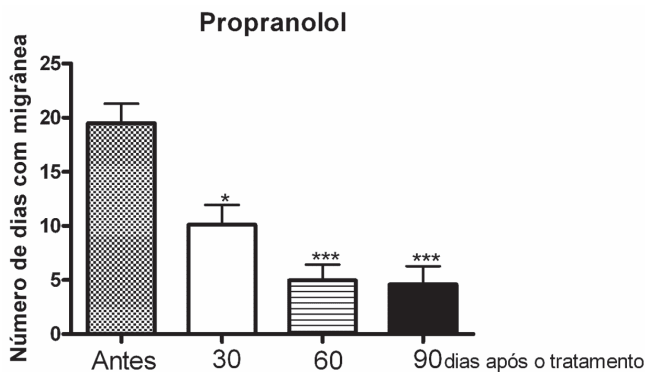


Figura 1. Número de dias de migrânea antes e após 30, 60 e 90 dias do tratamento com o propranolol 60 mg/dia. Valores referidos como média \pm erro padrão; ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$. Teste *t* de Student pareado

placebo (18 pacientes, 29%).³² Um outro estudo, de metanálise, avaliou 2.403 mulheres migranosas que foram tratadas com propranolol na dose de 160 mg/dia, tendo sido observado uma redução de 44% na frequência de crises destas pacientes.³³

Nossos resultados demonstraram uma redução na frequência de crises mensais de migrânea de 89% nas pacientes que utilizaram o propranolol (60 mg/dia), diferindo daquelas relatadas por Diamond e Medina³² e Holroyd e Penzien.³³ Esta frequência elevada, observada em nosso estudo, pode ser devida à participação feminina exclusiva nessa pesquisa, com elevada frequência mensal de crises, uma vez que o setor de atendimento era considerado de nível terciarizado. A alta expectativa de cura e a interação individual médico-paciente também podem ser outras explicações para a excelente resposta encontrada nesse estudo.³¹

Em estudo multicêntrico e duplo-cego, realizado por Tfelt-Hansen e colaboradores em 1984,³⁴ comparando o timolol versus o propranolol ou o placebo, verificou-se que a média de crises por mês para os pacientes que receberam o timolol foi de 3,35; para o propranolol foi de 3,69; e para o placebo, de 4,83. Nessa avaliação participaram 25 homens e 71 mulheres com baixa frequência de crises por mês (duas a seis crises). Após 12 semanas da realização dos tratamentos, as frequências de crise por mês reduziram para 0,34, tanto para aqueles que utilizaram o propranolol como para aqueles que utilizaram o timolol.³⁴ Nosso estudo apresentou resultados similares quanto à redução da frequência de crises mensais de migrânea, corroborando com a investigação realizada por Tfelt-Hansen e colaboradores.³¹

Em 2004, Linde e Rosnagel revisaram 58 ensaios clínicos, onde um total de 5.072 pacientes foi diagnosticado com migrânea. Desses ensaios estudados, 26 re-

presentaram a comparação da eficácia medicamentosa do propranolol com o placebo, e 47 destes ensaios foram comparados com outras drogas profiláticas para migrânea, verificando-se que o propranolol foi mais eficaz que o placebo e tão seguro quanto as outras drogas clássicas utilizadas na profilaxia da migrânea.³⁵

Os derivados tricíclicos são os antidepressivos mais utilizados na prevenção das migrâneas. Os mais comuns são a amitriptilina, nortriptilina, imipramina, clomipramina, doxepina, desipramina e protriptilina. Os mecanismos pelos quais estas drogas parecem exercer sua ação são por antagonismo e redução dos receptores 5-HT₂ e 5-HT₃, diminuição da densidade dos receptores beta, inibição da recaptação sináptica de serotonina e noradrenalina, aumentando a disponibilidade destes neurotransmissores na fenda sináptica e melhora da antinocicepção central através de um incremento dos mecanismos opióides endógenos.⁴

Apesar de existir uma relação entre depressão e migrânea, a ação antimigranosa é independente da ação antidepressiva, e as doses e tempo necessários para a obtenção do alívio dos sintomas são menores para as migrâneas do que para os quadros depressivos. Além da indicação para as cefaléias vasculares, os tricíclicos são também utilizados em cefaléias do tipo tensional crônicas e cefaléias crônicas diárias, e as doses preconizadas são de 10 a 150 mg/dia de amitriptilina e nortriptilina, e 50 a 100 mg/dia para a imipramina, clomipramina e a doxepina. Aconselha-se o início destas drogas em doses pequenas, com gradual aumento a cada cinco ou sete dias. Os efeitos colaterais mais observados dos tricíclicos são síndrome vertiginosa, ganho ponderal, aumento do apetite, sonolência, boca seca, constipação intestinal, bexiga neurogênica, turvação visual, tremor, diminuição do limiar de convulsões, taquicardia e acatisia, apresentando como contra-indicações as arritmias cardíacas, glaucoma, retenção urinária e hipotensão arterial moderada a grave.^{16,30,36}

Nossos resultados demonstraram que a amitriptilina na dose diária de 25 mg/dia em 28 pacientes foi capaz de reduzir significativamente tanto o número mensal de ataques de migrânea (26 ± 1 para $3 \pm 0,5$) como o índice de cefaléia (389 ± 40 para 24 ± 5), quando comparado ao período antes e após 90 dias do tratamento (Figura 2). A redução ($\geq 50\%$) no número de dias com migrânea, para todas as pacientes que completaram o estudo, foi de 96% (27/28); e 77% (27/35), considerando o total de pacientes no início da triagem e que por algum motivo (efeitos colaterais ou falta de colabora-

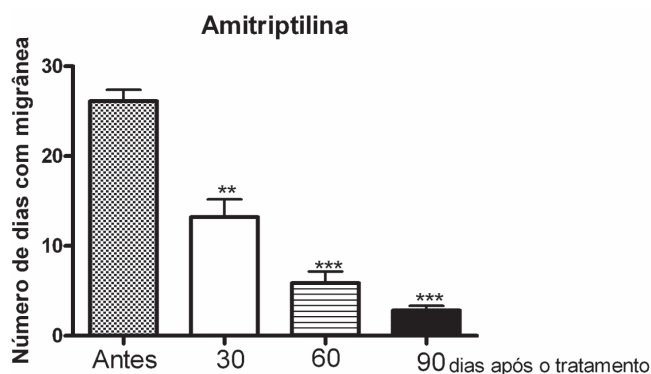


Figura 2. Número de dias de migrânea antes e após 30, 60 e 90 dias de tratamento com a amitriptilina 25 mg/dia. Valores referidos como média \pm erro padrão; ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$. Teste t de Student pareado

ção) não completaram o tratamento. Ao realizarmos a comparação do propranolol (60 mg/dia) com a amitriptilina (25 mg/dia) na profilaxia da migrânea do nosso estudo, observamos que não houve diferença entre as duas drogas em reduzir o número de dias dessa doença, ($p=0,12$, teste qui-quadrado).³¹

Em um estudo controlado, 47 pacientes com diagnóstico de migrânea utilizaram a amitriptilina (25 mg/dia) e 53 o placebo, por oito semanas, obtendo-se um percentual de melhora de 50% na freqüência das crises, de 55,3% para o grupo tratado com amitriptilina, e uma resposta de 34% para o placebo.³⁶ Nossos resultados corroboram com os estudos realizados por Couch e Hassanein (1979), uma vez que, também, observamos uma redução no número mensal de ataques de migrânea e do índice de cefaléia.³¹

Um estudo duplo-cego, placebo-controlado foi realizado com trinta pacientes para comparar a eficácia do propranolol e amitriptilina no tratamento profilático da migrânea, verificando-se que ambas as drogas foram superior ao placebo e nenhuma delas apresentou eficácia superior à outra.³⁷ Nossos resultados também demonstraram que a eficácia do propranolol (60 mg/dia) e amitriptilina (25 mg/dia) foi similar quanto à redução do número de dias com migrânea por mês.³¹

Os antagonistas dos canais de cálcio apresentam estruturas químicas variadas e diferem em eficácia clínica, efeitos colaterais e contra-indicações. A flunarizina, derivado difenilpiperazínico não disponível nos Estados Unidos e Reino Unido, foi comparada em estudos controlados ao placebo, pizotifeno, propranolol e ao metoprolol, e demonstrou clara eficácia com relação ao placebo, mas foi similar em termos estatísticos quando comparada às outras drogas estudadas. Embora preconizada na dose de 10 mg/dia, existe um estudo recomen-

dando a sua utilização na dose única de 3 mg/dia à noite, 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 de seis a oito meses).^{16,30}

A flunarizina demanda de quatro a seis semanas para começar a demonstrar eficácia em relação à melhora da dor e possuindo efeito residual, quando de sua suspensão, por até quatro semanas. O verapamil, substância fenilalquilaminínica eficaz na prevenção das cefaléias em salvas, é o antagonista de canal de cálcio mais usado nos Estados Unidos para a prevenção das migrâneas, na dose de 80 mg (três ou quatro vezes ao dia). Seus efeitos colaterais mais freqüentes são a constipação intestinal em 43% dos pacientes e a hipotensão. As diidropropradinas, representadas pela nifedipina, nimodipina e nicardipina, também têm seu papel na profilaxia das migrâneas. A nifedipina na dose de 10 mg (duas a três vezes ao dia) foi superior ao placebo e ainda eficaz quando comparada à flunarizina e ao propranolol. Seus efeitos colaterais mais freqüentes são taquicardia reflexa, náusea, vômitos, hipotensão, bloqueio A-V e ataques de migrânea em até 30% dos pacientes que a utilizaram. Por último, a nicardipina, na dose de 20 mg (duas vezes ao dia), demonstrou significativa superioridade ao placebo (62%).^{16,30} Apesar disso, com exceção da flunarizina, nenhum bloqueador de canais de cálcio é recomendado de forma categórica na profilaxia da migrânea.

Louis, em 1981, realizou um estudo duplo-cego placebo controlado, com 58 pacientes com migrânea, utilizando a flunarizina na dose de 10 mg/dia por três meses, e, ao final do terceiro mês, observou que 83% dos pacientes apresentaram completa resolução das crises,³⁸ estando nossos resultados de acordo com a excelente resposta observada nesse trabalho.³¹

Em 1992, Gawel e colaboradores realizaram um estudo randomizado duplo-cego com a participação de 94 pacientes migranosas, para comparar a eficácia da flunarizina (10 mg/dia) com o propranolol (80 mg/dia) durante quatro meses. Ao final desse estudo, observou-se que a flunarizina reduziu significativamente a freqüência de migrânea (67%), assim como o propranolol (51%).³⁹

Os fármacos antagonistas da serotonina, como o pizotifeno e a cipro-heptadina, revelaram eficácia em estudos controlados. O pizotifeno, embora tenha sido estudado na dose de 3 mg/dia, bem superior às doses utilizadas comumente na prática clínica (1 a 1,5 mg/dia), revelou-se eficaz na prevenção das migrâneas quando

comparado ao placebo. Em outro estudo, o pizotifeno foi comparado a metisergida e utilizado na dose de 0,5 mg (três vezes ao dia), tendo sido estatisticamente eficaz com relação à melhora dos parâmetros da dor. A ciproheptadina, originariamente utilizada como um anti-histamínico, principalmente em crianças, é administrada nas doses de 8 a 24 mg/dia, revelando-se eficaz na diminuição do número de ataques de migrânea quando comparada ao placebo.^{16,30}

As drogas pertencentes a este grupo parecem exercer seus efeitos de prevenção na migrânea através da ação antagonista sobre o receptor 5-HT₂, da inibição dos receptores H-1 e muscarínicos e até mesmo através de efeito analgésico primário. O pizotifeno também possui ação agonista sobre o receptor 5-HT₁ e não deve ser utilizado concomitantemente com os inibidores da MAO. Os seus efeitos colaterais mais comuns são a sedação, sonolência, ganho ponderal, efeitos anticolinérgicos; e as contra-indicações principais são o glaucoma de ângulo agudo e a hipertrofia prostática.^{16,30}

Nos últimos anos, crescente atenção tem sido dada aos anticonvulsivantes para a prevenção das migrêneas. O divalproato, aprovado em 1995, pelo Food and Drug Administration (FDA), e o recente emprego da lamotrigina, topiramato e da gabapentina corroboram a importância da estabilização elétrica neuronal através da modulação de canais gabaérgicos na fisiopatologia das migrêneas.¹⁶

O divalproato é recomendado para migrânea refratária e cefaléia crônica diária. Seus efeitos benéficos promovem aumento dos níveis do ácido gama-aminobutírico (GABA) nas vesículas pré-sinápticas, melhora a resposta pós-sináptica ao GABA, eleva a condutância ao potássio produzindo hiperpolarização neuronal, inibe os neurônios serotoninérgicos do núcleo dorsal da rafe, e atua modulando os receptores GABA A. O divalproato deve ser iniciado em doses pequenas, 125 a 250 mg/dia, e progressivamente pode ser elevado a 1.000 a 2.000 mg/dia (dividido em três tomadas). Sua maior eficácia é atingida com níveis séricos situados entre 50 e 100 µg/mL. Seus efeitos colaterais mais comuns são náusea e desconforto gástrico (pirose), sedação, perda de cabelo, disfunções plaquetárias, tremor, distúrbios da cognição, ganho ponderal e hepatotoxicidade. As suas contra-indicações mais relevantes são gravidez, doença hepática e uso concomitante de benzodiazepínicos e barbitúricos.^{16,30} Recentemente, a forma de liberação controlada prolongada do divalproato (ER) foi comercializada com intuito da substância ser metabolizada de forma mais estável, em dose única diária, resultando em

poucos efeitos colaterais. Em 1997, Kaniecki⁴⁰ comparou a eficácia do divalproato de sódio (1.500 mg/dia) com aquela observada com o propranolol (180 mg/dia) em 37 pacientes (30 mulheres e 7 homens) com relação à profilaxia de migrânea, e observou, no final do terceiro mês de tratamento, a redução na frequência de migrânea em 75% (24/32) para os pacientes que utilizaram o divalproato e 78% (25/32) para aqueles tratados com o propranolol. Nossos resultados revelaram que o grupo que utilizou propranolol 60 mg/dia (21/25) reduziu a frequência de migrânea e o mesmo foi observado com a amitriptilina na dose de 25 mg/dia, utilizada por nossas pacientes.³¹

O topiramato é outro anticonvulsivante que tem sido preconizado tanto para a prevenção da migrânea episódica como para a migrânea crônica transformada em cefaléia crônica diária. Esse anticonvulsivante possui ação múltipla em canais de voltagem de cálcio, sódio e nos receptores GABA A e Kainato/AMPA, também despertando o interesse para sua utilização na prevenção da migrânea. No final da década de 90 surgiram os primeiros estudos demonstrando a eficácia e a tolerabilidade do topiramato para o tratamento preventivo da migrânea. A dose preconizada para esse fármaco variou de 25 a 200 mg/dia.⁴¹

Em 2003, um estudo duplo-cego randomizado, placebo controlado, instituiu a utilização do topiramato e do placebo em tratamentos distintos com nove mulheres e cinco homens para cada grupo. A média de crises em ambos os grupos de tratamentos foi de vinte crises por mês. No final do segundo mês de tratamento, a redução (≥ 50%) na frequência de crises por mês foi de 71% para o grupo que utilizou o topiramato (10/14 pacientes), e de 7% para os usuários do placebo (1/14 paciente).⁴² A nossa resposta quanto à amitriptilina e o propranolol assemelha-se aos resultados de Silvestrine e colaboradores, que estão representados pela elevada frequência e melhora do número de crises por mês.³¹

Efeitos colaterais do topiramato são descritos como: emagrecimento, parestesias, distúrbios do raciocínio, distúrbios do paladar, distúrbios emocionais, distúrbios de memória, sonolência, diarreia, taquicardia, insônia, astenia, epigastralgia, constipação, tremor, diminuição da libido, tonteira, queda de cabelo, litíase ureteral e secura nos olhos.⁴¹

A lamotrigina, droga atuante nos canais de sódio, foi preconizada por D'Andrea para migrêneas com aura com alta frequência de episódios; mas, em estudo controlado para o tratamento de migrêneas com e sem aura,

não foi superior ao placebo. 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 capacidade de penetrar na barreira hematoencefálica (ao contrário do GABA). A gabapentina é usada em doses de 300 a 400 mg (três vezes ao dia) e deve ser iniciada em doses baixas (150 a 300 mg/dia), com gradual aumento ao longo do tratamento.^{28,30}

Em recente estudo, utilizou-se a sinvastatina na dose de 20 mg/dia por três meses consecutivos para 29 pacientes migranosas e com dislipidemia associada. O resultado desse tratamento revelou uma redução ($\geq 50\%$) no número de crises mensais em 83% (24/29) das pacientes que foram até o final do mesmo (Figura 3). A eficácia e segurança da sinvastatina foram enfatizadas, reforçando-se as ações das estatinas através de suas propriedades antiinflamatórias, como reguladoras na função endotelial e reatividade vasomotora, fornecendo-se assim um mecanismo plausível para o tratamento da migrânea. A sinvastatina (20 mg/dia), assim como o propranolol (60 mg/dia) e a amitriptilina (25 mg/dia) na profilaxia da migrânea de nossa casuística, reduziram o número de dias de migrânea, sem diferença significativa entre elas ($p=0,22$, teste qui-quadrado).⁴³

Em 2006, o estudo de um caso clínico revelou a resolução completa das crises de migrânea em um paciente com elevada frequência de crises com aura, após o uso da atorvastatina (20 mg/dia).⁴⁴ Recentemente, estudo realizado por Kim⁴⁵ demonstrou que 11 pacientes migranosas, previamente tratadas para a profilaxia da migrânea, porém sem sucesso, foram submetidas ao uso de sinvastatina 40 mg/dia durante três meses, observando-se uma redução significativa da frequência de

migrânea ($6,3 \pm 2,6$ para $4,1 \pm 2,4$, $p < 0,01$) e do índice de cefaléia ($7,6 \pm 2,2$ para $3,5 \pm 2,9$, $p < 0,01$).⁴⁵ Nossos resultados, também publicados na mesma ocasião, revelaram redução da frequência mensal de crises de migrânea, com uma dosagem menor da sinvastatina (20 mg/dia), em relação àquela utilizada por Kim. Além do que, nossa observação abrangeu uma casuística maior (29 pacientes).⁴³

No grupo de miscelânea estão várias substâncias com estruturas farmacológicas diferentes, que demonstraram eficácia em comparação ao placebo, na prevenção das crises de migrânea. Em estudos controlados, a clonidina, o baclofen, o feverfew, a piridoxina, riboflavina e o magnésio têm sido preconizados para este fim.¹⁶

A clonidina é agonista alfa-2-adrenérgico central, tradicionalmente utilizada como anti-hipertensivo, 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 um estudo que envolveu 23 pacientes, demonstrou menor eficácia na redução da frequência dos episódios de dor (38%).¹⁶

O baclofen é um relaxante muscular e potente anti-espasmódico com mecanismo de ação desconhecido nas migrêneas, embora tenha sido utilizado com eficiência no tratamento das síndromes neurálgicas, com doses a partir de 10 mg (duas a três vezes ao dia) até 80 mg/dia. Esse medicamento inibe os reflexos mono e polissinápticos medulares, sendo um análogo do GABA. No entanto, apresenta efeitos colaterais como sedação, ataxia, sonolência e depressão respiratória ou cardiovascular.¹⁶

O feverfew, nome dado à planta *Thanaacetum parthenium*, cultivada em Kibutzim israelenses, inibe a liberação plaquetária de serotonina, sendo eficaz na redução da frequência e intensidade dos ataques de migrânea em estudo controlado, nas doses de 100 a 200 mg/dia.¹⁶

A riboflavina ou vitamina B2 tem sido estudada desde 1994 por Schoenen. Recentemente, outros estudos multicêntricos controlados comprovaram a sua eficácia na prevenção da migrânea com a dose preconizada de 400 mg/dia. O mecanismo de ação dessa vitamina parece estar relacionado com o aumento do potencial de fosforilação mitocondrial, que se mostra reduzido nos migranosos.¹⁶

A piridoxina ou vitamina B6 tem sido utilizada nas pacientes com migrânea menstrual na dose de 600 mg/dia do 14º dia do ciclo até o início da menstruação seguinte por quatro ciclos consecutivos.⁴⁶ Em 2004, um estudo descritivo tipo série de casos foi realizado com 35 pacientes que concluíram os quatro meses de tratamento

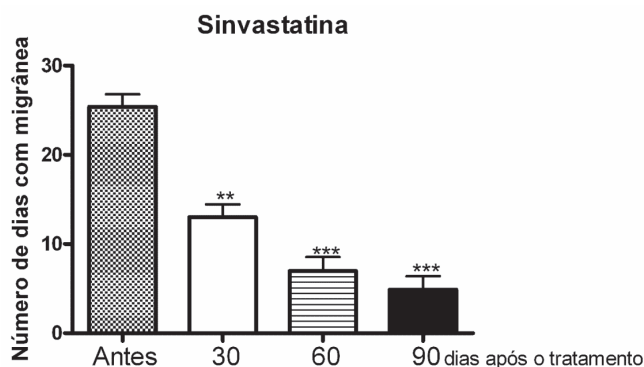


Figura 3. Número de dias de migrânea antes e após 30, 60 e 90 dias do tratamento com o sinvastatina 20 mg/dia. Valores referidos como média \pm erro padrão; ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$. Teste t de Student pareado

Tabela 1. Distribuição dos tipos de cefaléia no período pré-menstrual e sua evolução após quatro ciclos do uso da piridoxina

Tipos de cefaléia	Resposta da cefaléia após tratamento com vitamina B6					
	Casos		Melhorou		Não melhorou	
	n	%	n	%	n	%
Assemelhável a tensional	11	31,4	10	90,9	1	9,0
Pulsátil	14	40,0	12	85,7	2	14,3
Migrânea menstrual	3	8,6	2	66,7	1	33,3

com a piridoxina (600 mg/dia), observando-se que sete pacientes apenas com tensão pré-menstrual (TPM) melhoraram desde o primeiro mês; 40,0% apresentavam cefaléia de característica pulsátil, melhorando a frequência de crises em 85,7% após o tratamento; e a migrânea menstrual propriamente dita foi observada em apenas três pacientes (8,6%), e, dessas, 66,7% apresentaram melhora no final do quarto mês de tratamento (Tabela 1).⁴⁷

Finalmente, o magnésio, nas doses de 180 a 200 mg, com resultados inconclusivos, também tem sido sugerido no tratamento das migrêneas, em função de sua concentração encontrar-se reduzida no compartimento intracelular neuronal, no soro, na saliva e nos eritrócitos, de pacientes com migrânea.^{16,48}

Outras medicações são mencionadas na profilaxia da migrânea, com base na fisiopatologia dessa doença, como drogas dopaminérgicas, antiagregantes plaquetários, anticoagulantes, cofatores do metabolismo da serotonina (riboflavina) e toxina botulínica. Dessas, apenas a riboflavina e a toxina botulínica foram estudadas em protocolos duplo-cegos, com resultados positivos no primeiro caso e bastante polêmicos no segundo.^{16,48}

CONCLUSÕES

Apesar de existir cada vez mais fármacos altamente eficazes no tratamento das crises migranosas, essas drogas não alteram totalmente a evolução da migrânea. Deve-se atentar que: a) 24% dos migranosos padecem com mais de quatro crises/mês; b) em 50% dos migranosos, a crise provoca grande diminuição das atividades e c) 85% desses apresentam, em determinadas épocas, crises muito frequentes e intensas, o que faz com que esses fatores justifiquem a introdução do tratamento profilático.⁴⁹

Ao usar uma medicação profilática, visa-se elevar o limiar de ativação do processo migranoso com as seguintes estratégias: a) diminuindo a ativação do centro gerador da migrânea; b) aumentando a antinocicepção cen-

tral; c) aumentando o limiar para a depressão alastrante; d) estabilizando o sensível sistema nervoso do migranoso, alterando o tônus simpático ou serotoninérgico.⁴⁹

O grande número de drogas e classes de diferentes substâncias utilizadas no tratamento preventivo das migrêneas atesta que, na realidade, nenhuma delas é inteiramente eficaz. Além disto, muitas destas substâncias podem levar de 40 a 50 dias para começarem a demonstrar alguma eficácia clínica, o que muitas vezes resulta em mudanças precoces na conduta terapêutica.

A utilização de drogas mais eficientes e menos tóxicas, individualmente ou associadas, baseia-se no conhecimento profundo da farmacologia, na completa anamnese do paciente a ser tratado e no aprimoramento da experiência clínica do médico. Condutas multidisciplinares combinando terapias comportamentais, eliminação dos fatores deflagradores, drogas preventivas e o uso criterioso do tratamento agudo podem, de forma clara e em muitos pacientes, reduzir significativamente o obstáculo de sofrimento que esta cefaléia primária pode representar.

Por não se dispor ainda de uma única droga totalmente eficaz, que cure completamente os pacientes e que seja desprovida de efeitos colaterais ou contra-indicações, a instituição do tratamento da migrânea torna-se um processo fascinante, envolvendo todo o conhecimento dos fármacos.⁴⁹

REFERÊNCIAS

1. Alvarez WC. Notes on the history of migraine. *Headache*. 1963;2:209-13.
2. Ortiz F. Introdução. In: Raffaelli Jr E, Ortiz F, eds. *Cefaléias Primárias: Aspectos Clínicos e Terapêuticos*. São Paulo: Center e APM 2002, p. 15-19.
3. Saper JR, Silberstein SD, Gordon CD, Hamel RL. Prefácio. In: Saper JR, Silberstein SD, Gordon CD, Hamel RL, eds. *Manual de Tratamento da Cefaléia*. Rio de Janeiro: Revinter, 2000.
4. Krymchantowski AV. Tratamento preventivo das migrêneas ou enxaquecas. *JBM*. 1998;74:15-28.
5. Uddman R, Edvinsson L. Neuropeptides in the cerebral circulation. *Cerebrovasc Brain Metab Rev*. 1989;1(3):230-52.
6. Tuteja N, Chandra M, Tuteja R, Misra MK. Nitric oxide as a unique bioactive signaling messenger in physiology and pathophysiology. *J Biomed Biotechnol*. 2004;2004(4): 227-237.
7. Bellamy J, Bowen EJ, Russo AF, Durham PL. Nitric oxide regulation of calcitonin gene-related peptide gene expression in rat trigeminal ganglia neurons. *Eur J Neurosci*. 2006;23(8):2057-66.
8. Wahl M *et al*. Involvement of calcitonin gene-related peptide (CGRP) and nitric oxide(NO) in the pial artery dilatation elicited by cortical spreading depression. *Brain Res*. 1994;637(1-2):204-10.
9. Woods RP, Iacoboni M, Mazziotto JC. Brief report: Bilateral spreading cerebral hypoperfusion during spontaneous migraine headache. *N Engl J Med*. 1994;331(25):1689-92

10. Vincent MB. Fisiopatologia da enxaqueca. *Arq Neuropsiquiatria*. 1998;56(4):841-51.
11. Fortini I. Etiopatogenia e Fisiopatologia. In: Speciali JG, Farias da Silva W, eds. *Cefaléias*. São Paulo: Lemos. 2002, p. 74-85.
12. Russell MB, Olesen J. Increased familial risk and evidence of genetic factor in migraine. *BMJ*. 1995;311(7004):541-4.
13. Gardner K, Barmada MM, Ptacek LJ, Hoffman EP. A new locus for hemiplegic migraine maps to chromosome 1q31. *Neurology*. 1997;49(5):1231-8.
14. Terwindt GM, Haan J, Ophoff RA, Frants RR. The quest for migraine genes. *Curr Opin Neurol*. 1997;10(3):221-5.
15. Farias da Silva, W. *Algias Craniofaciais*. 1ª ed. São Paulo: Lemos Editorial. 1998, 286 p.
16. Krymchantowski AV, Moreira Filho PF. Atualização no tratamento profilático das enxaquecas. *Arq Neuropsiquiatr*. 1999; 57:513-9.
17. Matchar DB *et al*. Toward evidence-based management of migraine. *JAMA*. 2000;284(20):2640-1.
18. Tfelt-Hansen P, Welch KMA. Prioritizing prophylactic treatment of migraine. In: Olesen J, Tfelt-Hansen P, Welch KMA, eds. *The Headaches*, 2 Ed. Philadelphia Lippincott Williams & Wilkins. 2000, p.499-500.
19. Silberstein SD. Practice parameter: evidence-based guidelines for migraine headache (an evidence-based review). *Neurology*. 2000;55(6):754-62.
20. Silberstein SD, Lipton RB, Goadsby PJ. Migraine: diagnosis and treatment. In: Silberstein SD, Lipton RB, Goadsby PJ, eds. *Headache in clinical practice*. New York: Isis Medical. 2004, p. 61-90.
21. Dodick D, Silberstein S. Central sensitization theory of migraine: clinical implications. *Headache*. 2006;46 Suppl 4:S182-91.
22. Dodick, D.W. Acute and prophylactic management of migraine. *Clin Cornerstone*. 2001;4(3):36-52.
23. Dodick DW. Preventing migraine pharmacologically. *Manag Care Interface*. 2004;17 Suppl D:14-7, 22.
24. Von Seggern RL, Mannix LK, Adelman JU. Efficacy of topiramate in prophylactic treatment of migraines in patients refractory to preventive intervention: a retrospective chart analysis. *Cephalalgia*. 2000;20:423.
25. Goadsby PJ, Lipton RB, Ferrari MD. Migraine - current understanding and treatment. *N Engl J Med*. 2002; 346(4): 257-70.
26. Silvestrini M, Bartolini M, Coccia M, Baruffaldi R, Taffi R, Provinciali L. Topiramate in the treatment of chronic migraine. *Cephalalgia*. 2003;23(8):820-4.
27. Lamp C, Marecek S, May A, Bendtsen L. A prospective, open-label, long-term study of the efficacy and tolerability of topiramate in the prophylaxis of chronic tension-type headache. *Cephalalgia*. 2006;26(10):1203-8.
28. Mathew NT. The prophylactic treatment of chronic daily headache. *Headache*. 2006;46(10):1552-64.
29. Comitê Ad Hoc da Sociedade Brasileira de Cefaléia (Filiada à International Headache Society). Recomendações para o Tratamento Profilático da Migrânea. Consenso da Sociedade Brasileira de Cefaléia. *Arq Neuropsiquiatr*. 2002;60(1):159-69.
30. Silberstein SD, Goadsby PJ. Migraine: preventive treatment. *Cephalalgia*. 2002;22(7):491-512.
31. Medeiros FL. Prevenção da Migrânea com propranolol, amitriptilina ou sinvastatina: correlação com a produção de óxido nítrico. Tese de Doutorado. Doutorado em Ciências Biológicas, Universidade Federal de Pernambuco, 2007.
32. Diamond S, Medina JL. Double blind study of propranolol in migraine prophylaxis. *Headache*. 1976;16(1):24-7.
33. Holroyd KA, Penzien DB, Cordingley GE. Propranolol in the management of recurrent migraine: A meta-analytic review. *Headache*. 1991;31(5):333-40.
34. Tfelt-Hansen P, Standnes B, Kangasneimi P, Hakkarainen H, Olesen J. Timolol vs propranolol vs placebo in common migraine prophylaxis: a double-blind multicenter trial. *Acta Neurol Scand*. 1984;69(1):1-8.
35. Linde K, Rosnagel K. Propranolol for migraine prophylaxis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004;(2):CD003225.
36. Couch JR, Hassanein RS. Amitriptyline in migraine prophylaxis. *Arch Neurol*. 1979;36(11):695-9.
37. Ziegler DK, Hurwitz A, Hassanein RS, Kodanaz HA, Preskorn SH, Mason J. Migraine prophylaxis. A comparison of propranolol and amitriptyline. *Arch Neurol*. 1987;44(5):486-9.
38. Louis P. A Double-blind placebo-controlled prophylactic study of flunarizine (Sibelium) in migraine. *Headache*. 1981; 21(6): 235-9.
39. Gawel MJ, Kreeft J, Nelson RF, Simard D, Arnott WS. Comparison of the efficacy and safety of flunarizine to propranolol in the prophylaxis of migraine. *Can J Neurol Sci*. 1992; 19(3):340-5.
40. Kaniecki RG. A Comparison of divalproex with propranolol and placebo for prophylaxis of migraine without aura. *Arch Neurol*. 1997;54(9):1141-5.
41. Krymchantowski AV, Tavares C, Penteadó Jc, Adriano M. Topiramato no tratamento preventivo da migrânea. Experiência em um centro terciário. *Arq Neuropsiquiatr*. 2004;62(1): 91-95.
42. Silvestrini M, Bartolini M, Coccia M, Baruffaldi R, Taffi R, Provinciali L. Topiramate in the treatment of chronic migraine. *Cephalalgia*. 2003;23(8):820-4.
43. Medeiros FL, Medeiros PL, Valença MM, Dodick D. Simvastatin for migraine prevention. *Headache*. 2007;47(6):855-6.
44. Liberopoulos EN, Mikhailidis DP. Could statins be useful in the treatment of patients with migraine? *Headache*. 2006; 46 (4): 672-5.
45. Kim YJ. Simvastatin in the treatment of migraine. *Cephalalgia*. 2007;27:575-759.
46. Farias da Silva W. *Algias Craniofaciais*. 1ª ed. São Paulo: Lemos Editorial, 286 p, 1998.
47. Medeiros FL. Tratamento da tensão pré-menstrual com vitamina B6: resposta terapêutica e avaliação de risco de neurotoxicidade. Dissertação de Mestrado. Mestrado em Neuropsiquiatria, Universidade Federal de Pernambuco, 2003.
48. Bigal ME, Rapoport AM, Sheffell FD, Tepper SJ. New migraine preventive options: an update with pathophysiological considerations. *Rev Hosp Clin Fac Med Sao Paulo*. 2002; 57(6):293-8.
49. Bordini CA. Tratamento Profilático. In: Speciali JG, Farias da Silva W, eds. *Cefaléias*. São Paulo: Lemos, 2002, p. 96-108.

Endereço para correspondência

Fabiola Lys Medeiros,

Departamento de Neuropsiquiatria,
Universidade Federal de Pernambuco,
Cidade Universitária, Recife, PE.