

exposições, não houve evidencia de malformações. Outros narcóticos tais como Butorphanol, hydromorphone, meperidine, methadone e morfina provavelmente não são teratogênicos.

### **Drogas antiinflamatórias não esteroidais**

Não há relato de efeitos teratogênicos com estas drogas(B). Seu uso deve ser evitado durante o terceiro trimestre(D) visto que inibem o trabalho de parto, prolongam o tempo de gestação e diminuem o volume do líquido amniótico. São compatíveis com a lactação.

### **Sedativos/Hipnóticos**

**Barbitúricos:** *Butalbital (C)* - é um barbitúrico que não está associado com malformações. Síndrome de abstinência severa pode ocorrer com seu uso prolongado. Não há dados disponíveis com respeito à lactação.

*Fenobarbital (D)*- causa sedação em alguns lactentes e deve ser usado com cautela durante a amamentação.

**Benzodiazepínicos:** *Clordiazepóxido (C)*- tem sido associado com o risco aumentado de malformações em alguns estudos embora em outros isso não ocorra. Quando dado ao recém-nascido à termo pode ocorrer síndrome de abstinência.

*Diazepam (D)* - tem sido associado com anormalidades congênitas incluindo hérnia inguinal, defeitos cardíacos e estenose pilórica. Doses baixas administradas durante o trabalho de parto podem não causar efeitos nocivos na mãe ou na criança.

*Lorazepam* - excretado no leite, pode ser usado com cautela na lactação. Não foram relatadas malformações.

### **Neurolépticos/antieméticos**

**Antihistamínicos (B):** Meclizine, cyclizine e dimenidrato não estão associados com risco aumentado da malformação. Ciproheptadine - está contra-indicada na lactação. Outros antieméticos - baixo risco de malformação

**Neurolépticos (C):** *Clorpromazina*- segura para mãe e feto se usada em doses baixas. Seu efeito no lactente é desconhecido mas pode causar problemas (sonolência, galactorréia).

*Prochlorperazine* - seguro se usado ocasionalmente em doses baixas.

*Haloperidol*- descritos dois casos de malformações em membros. *Metoclopramida (B)*- não há relato de malformações. Devem ser evitados na lactação.

### **Ergotamina e agonistas serotoninérgicos**

*Ergotamina (X)* é contra indicado na gravidez . Contra indicados na lactação.

**Agonistas serotoninérgicos - Sumatriptan (C)**- não há estudos adequados e bem controlados na gravidez. É secretado no leite materno de animais mas não há dados disponíveis em humanos. *Metisergida* - risco fetal D.

### **Beta-bloqueadores**

Não há evidencia de efeito teratogênico em humanos mas pode ocorrer toxicidade fetal e neonatal. O uso de betabloqueadores durante a gravidez é relativamente segura. No entanto, os neonatos devem ser observados quanto à bradicardia, hipoglicemia e outros sintomas. Compatíveis com a lactação .

*Atenolol (C)*- não foram descritas malformações. Houve relato de baixo peso ao nascimento e bloqueio beta perinatal.

*Nadolol (C)* -um caso descrito de retardo no crescimento e bloqueio beta.

*Metoprolol (B)* - Sem relato de malformações.

*Propranolol (C)* - casos de efeitos adversos fetal e neonatal tem sido descritos. Se esses efeitos são devidos ao

propranolol, doença materna ou outras drogas, não se sabe claramente .Doses diárias de 160 mg ou mais parecem produzir as complicações mais severas . Foram relatados alguns casos de retardo no crescimento intra-uterino, hipoglicemia, bradicardia e depressão respiratória.

### **Bloqueadores dos canais de cálcio**

**Risco fetal C.** Compatíveis com a lactação. *Diltiazem* - não há estudos ou descrições na gravidez.

*Nifedipina* - Experiência limitada. Reações adversas tem ocorrido quando em associação com sulfato de magnésio. *Verapamil* - não há estudos bem controlados em mulheres.

### **Antidepressivos**

*Amitriptilina e nortriptilina (D)* - anomalias nos membros foram descritas mas não confirmadas. Outras malformações tem sido relatadas.

*Desipramine (C)*- síndrome de abstinência neonatal. *Fluoxetina (B)* - não há estudos adequados em mulheres grávidas.

*Imipramina (D)* - malformações tem sido descritas mas são raras . Pode causar síndrome de abstinência. Devem ser evitados na lactação.

### **Anticonvulsivantes**

Mulheres epiléticas que usam anticonvulsivantes durante a gravidez tem risco duas vezes maior de malformações que na população geral.

*Carbamazepina (C)* - teratogênico, com defeito craniofaciais, hipoplasia de unhas e atraso no desenvolvimento.

*Fenitoína (D)* - risco significativo (10%) de anormalidades congênitas maiores e menores e hemorragia ao nascimento.

*Ácido Valpróico (D)*- teratogênico, risco absoluto de defeitos no tubo neural quando usado entre o décimo sétimo e trigésimo dias após a fertilização. Compatíveis com a lactação.

Diante da possibilidade de se instituir terapia medicamentosa durante o período da lactação deve-se-á levar em conta alguns tópicos a seguir:

- 1- É realmente necessário o uso da droga?
- 2- Procurar usar a droga mais segura (p.ex: Acetaminofen)
- 3- Se houver possibilidade de que a droga possa apresentar algum risco à criança (p.ex: Fenitoína, Fenobarbital) considerar a dosagem sérica logo após a mamada.
- 4- Procurar minimizar seus efeitos orientando a ingestão de medicação pela mãe após o término da mamada.

A paciente migranosa que está amamentando deverá evitar o uso de bromocriptina, ergotamina e lítio e usar com cautela benzodiazepínicos, antidepressivos e neurolépticos. Dar preferencia ao acetaminofen.

**Ana Luisa de Lima Antoniazzi  
e José Geraldo Spaciai**

## **Resumo de Dissertação de Mestrado**

Modelo experimental de dor primária do segmento cefálico envolvendo o leito vascular em cães superficialmente anestesiados: suas implicações na fisiopatologia humana.

**Marcelo Cedrinho Ciciarelli**

O objetivo deste estudo foi elaborar um modelo experimental capaz de evidenciar uma resposta nociceptiva (RN) de origem vascular envolvendo o segmento cefálico, com o emprego de 29 cães superficialmente anestesiados pelo tionembutal (12,5mg/kg) e preparados para o registro simultâneo, dos movimentos respiratórios com a utilização de um manguito de borracha sanfonado, adaptado em torno do tórax do animal; da

pressão arterial femoral através da colocação de um cateter na artéria femoral ligada a um manômetro de mercúrio; da vocalização com o posicionamento de um pequeno microfone na boca do animal e da contração da musculatura esquelética do pescoço a qual foi obtida com a realização da secção dos músculos esternocefálicos e o coto muscular proximal foi ligado a um transdutor tipo força-deslocamento. Todos estes procedimentos foram, posteriormente, conectados a um polígrafo onde os parâmetros eram registrados. Os animais foram submetidos à administração de bradicinina (BC) - o mais potente agente algogênico de origem endógena conhecido - diretamente no sistema carotídiano, via artéria lingual, e no espaço subdural; essa aplicação produziu uma completa RN caracterizada por hiperpnéia, bradicardia, hipotensão arterial, vocalização e contração dos músculos do pescoço. Além da BC, foram utilizadas, também, substâncias que potencializaram sua resposta - como a 5HT e a PGE<sub>2</sub>; outras que a mimetizaram como os compostos nitrosotíois (S-NO) e outras que se revelaram incapazes de produzir tal efeito como as taquicininas, o CGRP e os doadores de NO. Por outro lado, foram administradas drogas que inibiram ou bloquearam esta RN, como a indometacina, a lidocaína e o HOE 140, um bloqueador específico do subtipo B2 de receptores bradicininérgicos. Tais achados nos fazem concluir que: (1) doses adequadas de BC e CAP (capsaicina) induzem o aparecimento de uma completa RN. O fato de a CAP ter a capacidade de, rapidamente, desencadear a dessensibilização da RN - quando sucessivamente aplicada em uma das artérias linguais, sem interferir na RN induzida pela BC aplicada na artéria lingual do lado oposto - sugeriu que os fenômenos autonômicos e somáticos dessa RN sejam de natureza reflexa e, provavelmente, decorrentes da ativação de nociceptores CAP-sensíveis do segmento cefálico situados no nível perivascular, na adventícia dos vasos carotidianos. Tal ativação poderia estar relacionada com a eventual mobilização endógena de BC no decorrer dos quadros fisiopatológicos que envolvem o sistema vascular. Associando-se esse fato às marcantes semelhanças entre tais eventos e a alguns sinais clínicos das cefaléias que incluem um componente vascular no seu aspecto fisiopatológico, é plausível admitir que o presente modelo experimental afigura-se relevante para o estudo dos estados dolorosos cefálicos que abrangem a cefaléia em salvas, a hemicrania paroxística crônica, a cefaléia cervicogênica e a migrânea, (2) os neuropeptídeos - representados pela substância P, pela neurocinina A e pelo CGRP - revelaram-se incapazes de induzir a RN, promovendo, exclusivamente, uma acentuada hipotensão arterial que, reflexamente, causou um discreto e passageiro aumento da frequência respiratória, não interferindo nos demais parâmetros fisiológicos em estudo. Esse resultado sugere que os neuropeptídeos não se comportam como agentes algógenos, pelo menos no nível periférico, onde devem desempenhar papel relevante na manutenção do efeito vasodilatador que ocorre em várias situações fisiopatológicas nas quais o componente vascular tem especial importância, (3) o emprego de outros agentes endógenos demonstradamente envolvidos no processo de nocicepção revelou a particular capacidade de a 5HT e a PGE<sub>2</sub> potencializarem, de forma evidente, a RN induzida pela BC. Tal fato sugere uma propriedade hiperalgésica desses agentes e poderia estar relacionado com o envolvimento dos mesmos na fisiopatologia de algumas das cefaléias supra-mencionadas, desde que se admita o papel desencadeante da BC e o sensibilizante da 5HT e da PGE<sub>2</sub> no componente nociceptivo dessas cefaléias, (4) nosso modelo experimental mostrou ainda que a RN é acentuadamente reduzida na vigência da oclusão da artéria occipital. O fato sugere um maior envolvimento da área vascularizada por essa artéria

no desencadeamento da RN, quando comparada com os demais leitos vasculares carotidianos, implicando que os nociceptores ativados pela BC estariam localizados, principalmente, na dura-máter irrigada pelo ramo meníngeo-caudal dessa artéria. Condizente com tal sugestão, as aplicações de BC e/ou de CAP nesse local desencadearam uma RN qualitativamente semelhante à obtida pela injeção intra-arterial. Reforçando essa hipótese, verificamos ainda que a infiltração de um anestésico local na pele que recobre a região occipital extracraniana ipsolateral à injeção das drogas bloqueou a RN desencadeada pelo uso tópico (na dura-máter) ou intra-arterial de BC e/ou de CAP. Os resultados estão de acordo com a sugestão, aventada por alguns autores, da possível existência de um "complexo doloroso trigêmino-occipital". Tais fenômenos podem também ser relacionados com alguns sinais clínicos da cefaléia cervicogênica, (5) estabelecidos os possíveis papéis da BC, da 5HT e da PGE<sub>2</sub> no fenômeno nociceptivo em estudo, tornaram-se evidentes os prováveis pontos-alvos para uma eventual intervenção terapêutica. Uma delas, seria a inibição da síntese de PGs, cuja aplicação terapêutica já foi assinalada com relação à indometacina e cujos comentários podem ser estendidos aos demais analgésicos não esteroidais inibidores da síntese de PGs. Outro local altamente sugestivo seria o subtipo de receptor serotoninérgico responsável pela propriedade de a 5HT causar hiperalgésia e de potencializar a RN induzida pela BC. Por fim, a abordagem que se mostrou mais eficaz foi, inegavelmente, o bloqueio da RN induzida pela BC, através do HOE-140, antagonista específico do subtipo B2 de receptores bradicininérgicos. A potência e, principalmente, a prolongada ação de tal bloqueio são fatores suficientes para estimular a elaboração de ensaios clínicos com o HOE-140, (6) Nosso modelo experimental também evidenciou o papel de possíveis segundos mensageiros que resultam da interação da BC com seus receptores específicos no nível das membranas das células endoteliais. Referimo-nos, especificamente, ao NO e aos seus derivados tíois (S-NO), os quais poderiam mediar a vasodilatação e demais eventos nociceptivos induzidos pela BC, indicando mais um possível ponto-alvo na fisiopatologia dos processos dolorosos do segmento cefálico.

## Resumos de Artigos

### "MENSTRUAL" MIGRAINE: TOWARDS A DEFINITION.

MacGregor E. A.  
*Cephalagia* 16: 11-21; 1996.

Até o presente, não há uma definição universalmente aceita do termo "enxaqueca menstrual". Este é freqüentemente usado de forma inadequada por pacientes e médicos. A falta de uma definição padronizada é provavelmente, a causa da grande variação que se observa nas prevalências da "enxaqueca menstrual" (4 a 73%).

Este artigo revê várias definições desse termo, formuladas por autores diversos. Propõe-se então, que "enxaqueca menstrual" seja aquela que se inicia nos dias 1 ou 2 do ciclo menstrual. A paciente não deve apresentar crises em quaisquer outros períodos do ciclo. Tal definição tem a vantagem de associar a dor a um mecanismo específico: a queda dos níveis de estrogênio. Assim, possibilita estudar-se o problema, do ponto de vista fisiopatológico. Se o mecanismo aventado for correto, sugere-se que o termo "oestrogen withdrawal migraine" seja adotado.

Lineu Domingos Miziara

GlaxoWellcome