

## TRATAMENTO DA ENXAQUECA TREATMENT OF MIGRAINE

SIBELLI MASSARENTI NORONHA<sup>1</sup>  
GISELE LOPES BERTOLINI<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Aluna do curso de Farmácia da UNINGÁ/PR

<sup>2</sup>Docente dos cursos de Farmácia e Medicina da UNINGÁ/PR e Doutora em Ciências pela Universidade de São Paulo, Área de Fisiologia Humana (USP/SP) – Av. Colombo, 9727, Km 130, Cep 87070-810, Maringá-PR, e-mail: farmacia@uninga.br

**RESUMO:** enxaqueca apresenta grande impacto na qualidade de vida, pois compromete seriamente o desenvolvimento normal das atividades profissionais, escolares, domésticas e sociais, gerando queda na produtividade e alto custo socioeconômico, sendo classificada pela Organização Mundial da Saúde como a 19ª causa de incapacidade para o trabalho. Esta incapacidade psicológica e funcional persiste não apenas durante a crise, mas também nos períodos entre crises, pois é determinada pela preocupação de não saber quando ocorrerá a crise seguinte. Em virtude desses fatos, o tratamento correto para a enxaqueca se apresenta de extrema importância, podendo ser não-farmacológico e farmacológico. Esse último, possibilita um ótimo controle da doença, através da terapia profilática, e um rápido alívio da dor, quando utilizado nas crises de enxaqueca. Dentre os medicamentos disponíveis para o tratamento agudo, estão os triptanos, por serem seletivos e diminuírem rapidamente a dor e também sintomas associados, como náuseas e vômitos. Nesse sentido, desenvolveu-se um trabalho com o objetivo de apresentar as possíveis formas de tratamento, enfatizando a terapia medicamentosa com o sumatriptano, primeiro triptano a ser sintetizado. Todo o trabalho foi realizado através de pesquisas de referências sobre o assunto em questão, utilizando como fontes de estudo livros, periódicos e *internet*.

**Palavras-chave:** Enxaqueca. Tratamento Farmacológico. Sumatriptano.

**ABSTRACT:** Migraine presents major impact on quality of life because seriously undermines the normal development of professional, school, domestic and social activities, generating drop in productivity and high cost socioeconomic and is classified by the World Health Organization as a 19 th cause of disability for the work. This psychological and functional disability persists not only during the crisis, but also in the periods between crises, as is the concern of not knowing when the next crisis occurs. In virtue of those facts, the treatment of the migraine comes of extreme importance, could be no-pharmacologic and pharmacologic. That last one, makes possible a great control of the disease, through the profilatic therapy, and a fast relief of the pain, when used in the migraine attacks. Among the available medications for the acute treatment, stands out the class of the triptans, for their selectivity and because they reduce the pain quickly and also associated symptoms, as nauseas and vomits. In that sense, grew a work with the objective to present the possible treatment forms, emphasizing the pharmacological therapy with the sumatriptan, first triptan to be synthesized. All the work was realized through researches of references on the subject in question, using as sources of study books, newspapers and internet.

**Key-words:** Migraine. Pharmacological treatment. Sumatriptan.

### INTRODUÇÃO

A cefaléia é uma das dores crônicas mais freqüentes e experiência humana quase universal. Desde os primórdios da civilização, o homem se preocupa com o

sintoma e vem procurando formas de evitar ou eliminar este tipo de dor. Existem referências a tratamentos para a cefaléia desde 3.000 anos antes de Cristo. Além do mais, existe documentação (*Ebers Papyrus*) indicando o tratamento da enxaqueca, que data de 1.200 a.C.

A enxaqueca constitui uma das formas mais comuns de cefaléia primária e apresenta grande impacto na qualidade de vida, pois compromete seriamente o desenvolvimento normal das atividades profissionais, escolares, domésticas e sociais, gerando queda na produtividade e alto custo socioeconômico, sendo classificada pela Organização Mundial da Saúde (2001), como a 19ª causa de incapacidade para o trabalho. Esta incapacidade psicológica e funcional persiste não apenas durante a crise, mas também nos períodos entre crises, pois é determinada pela preocupação de não saber quando ocorrerá a crise seguinte (CORRÊA et al, 2006; PFIZER, *online*, 2006).

Enxaquecas são crises de dor de cabeça de intensidade moderada/grave, geralmente unilaterais, (porém podem ser bilaterais) latejantes e habitualmente acompanhadas de náuseas, vômitos, fotofobia e fonofobia (intolerância à claridade e a ruídos) e aversão a cheiros (MONZILLO, *online*, 2007).

Apesar de poucos procurarem ajuda médica, não é correto pensar que a enxaqueca é “algo normal” ou “com que se deve acostumar”. O tratamento felizmente existe e é dividido em: profilático, para prevenir a dor, e agudo, durante as crises. O diagnóstico da enxaqueca é clínico e o tratamento adequado é escolhido baseado no perfil psicológico do paciente, seus hábitos de vida, a presença de fatores desencadeantes e a frequência, intensidade e duração das crises. O tratamento farmacológico do enxaquecoso deve ser feito sempre por médico; entretanto, somente 60% dos pacientes procuram auxílio de profissionais especializados nesta patologia (CENTE, *online*, 2007).

O fármaco a ser apresentado é o sumatriptano, primeiro triptano a ser desenvolvido e que significou um grande avanço no tratamento das crises de enxaqueca. Estudos mostraram que este medicamento pode oferecer maior comodidade, eficácia e, principalmente, agir com muito mais rapidez.

O efeito terapêutico do sumatriptano deve-se à sua ação agonista sobre os receptores da 5-hidroxitriptamina (5-HT<sub>1</sub>) ou receptores da serotonina. Uma vantagem dos triptanos em relação aos outros medicamentos utilizados no tratamento da enxaqueca é a capacidade de agirem de forma seletiva, o que confere menor incidência de efeitos colaterais. Os parâmetros farmacocinéticos importantes que determinam sua eficácia são: o tempo para nível sanguíneo máximo de 2 horas e maior biodisponibilidade. As náuseas, os vômitos, a foto e fonofobia são igualmente aliviados por este fármaco (MAYER; SANDERS-BUSH, 2003).

Para além do tratamento na fase aguda, se a crise de enxaqueca ocorre mais de três vezes por mês e é suficientemente severa, torna-se necessário a realização de um tratamento profilático (SOCIEDADE BRASILEIRA DE CEFALÉIA, *online*, 2002).

Assim sendo, foi demonstrada a importância em realizar-se um tratamento médico dessa patologia – profilático e agudo – dando ênfase aos benefícios que o medicamento sumatriptano pode proporcionar àqueles que convivem com a enxaqueca.

Os objetivos deste trabalho foram observar os efeitos do sumatriptano no tratamento dessa patologia; estudar a importância em realizar o tratamento médico; apresentar as duas formas de tratamento, com ênfase no agudo; observar os efeitos do fármaco sumatriptano no organismo; pesquisar suas formas farmacêuticas e compreender a farmacocinética, farmacodinâmica, efeitos adversos, contra-indicações, interações medicamentosas e a posologia do medicamento.

Portanto, todo este estudo desenvolveu-se através de pesquisas de referências sobre o assunto a ser estudado através de livros, periódicos e *internet*. Assim sendo, primeiramente, foi realizado levantamento bibliográfico sobre o assunto abordado, em seguida, foram selecionadas partes de obras importantes, e após se procedeu à organização lógica do assunto e à redação do texto.

## REVISÃO DE LITERATURA

### 1 TRATAMENTO DA ENXAQUECA

Uma das formas de cefaléias primárias com alta prevalência na população é a enxaqueca. Estima-se que essa síndrome acometa aproximadamente 12% da população, sendo mais freqüente em mulheres do que em homens. É responsável por significativa diminuição da qualidade de vida, interferindo grandemente nas atividades profissionais, escolares e sociais dos seus portadores (CORRÊA et al, 2006).

A enxaqueca ou migrânea pode ser definida como uma síndrome neurovascular, que se manifesta por episódios recorrentes de cefaléia uni ou bilaterais, em geral, com caráter pulsátil e com intensidade moderada a intensa. As crises, na maioria dos casos, estão associadas a sintomas como náuseas, vômitos, foto e fonofobia e/ou sintomas de disfunção neurológica, denominados de aura (ANDRADE; PERES; ZUKERMAN, 2003).

Conforme Krymchantowski; Silva Júnior (2005), é fundamental para o sucesso do tratamento a realização de um diagnóstico correto, visto que este depende não só do tipo e intensidade da enxaqueca, mas também dos sintomas e doenças associadas. O esclarecimento sobre as causas e possíveis mecanismos da dor ao paciente, assim como o fato de que as crises podem ser desencadeadas por diversos fatores, constituem também pontos importantes para uma resposta satisfatória do tratamento.

De uma forma geral, o tratamento da enxaqueca tem por objetivo eliminar a dor e os sintomas associados durante a crise, prevenir novas crises, diminuindo a sua freqüência e intensidade e melhorar a qualidade de vida dos pacientes. São referidos dois tipos de tratamento: o farmacológico, que se divide em profilático e agudo, e o não-farmacológico (KAUP; PERES; ZUKERMAN, 1999). Cabe salientar que no tratamento profilático os fármacos atuam impedindo os fenômenos que desencadeiam a crise, como por exemplo, a vasoconstrição, visto que a contração dos vasos sanguíneos cerebrais provoca uma vasodilatação reflexa, responsável pela fase de dor. Já no agudo, o mecanismo de ação dos fármacos diz respeito principalmente à vasoconstrição e a inibição da inflamação neurogênica.

#### **1.1 Tratamento não-farmacológico**

As crises de enxaqueca podem ser controladas, em certo grau, através de diversas medidas não-farmacológicas. Alguns pacientes preferem, por várias razões, essa forma de tratamento, precedendo ou substituindo o farmacológico. Para a maioria dos portadores da migrânea, essas medidas constituem um adjuvante para a farmacoterapia (PEROUTKA; RASKIN, 2002).

O tratamento não-farmacológico consiste na utilização de técnicas específicas de relaxamento, de condicionamento como o *biofeedback*, acupuntura, terapia cognitivo-comportamental e outras (SOCIEDADE BRASILEIRA DE CEFALÉIA, *online*, 2002).

a) Técnicas de relaxamento: o objetivo é atuar sobre a freqüência das crises e não diminuir a duração ou intensidade da dor na crise. No entanto, se a dor aumentar progressivamente, algumas destas técnicas conseguem interromper uma crise de enxaqueca. O relaxamento baseia-se no fato de que, alguns portadores de cefaléia

podem ter uma sensibilidade além do normal, à tensão dos músculos, sendo assim, um fator precipitante das crises. Os músculos que se mantêm contraídos por um tempo prolongado acabam produzindo substâncias químicas tóxicas como o ácido lático, bem como reduzindo o fluxo de sangue para as áreas afetadas. A prática do relaxamento acaba por regular o tônus muscular para um nível mais baixo, mantendo os músculos mais relaxados. Além do mais, essa técnica consegue estabilizar o fluxo sanguíneo, diminuindo-o na região dos vasos dilatados e aumentando a quantidade de sangue em outras áreas necessitadas do cérebro. Entre estas técnicas, constam-se o relaxamento muscular progressivo e os exercícios respiratórios (PFIZER, *online*, 2006; FELDMAN, *online*, 2007).

b) *Biofeedback*: esta técnica é realizada com o auxílio de monitores eletrônicos, que registram o grau de tensão dos músculos do segmento cefálico (fronte, cabeça, pescoço e face), no caso da modalidade eletromiográfica. Deste modo, os pacientes conseguem identificar os efeitos que o estresse ou uma forte tensão emocional têm sobre o corpo, podendo mesmo controlar os próprios estados emotivos e até prevenir crises de enxaqueca. No caso da modalidade térmica, o paciente exerce controle sobre a temperatura da palma da mão. Os efeitos são satisfatórios principalmente em crianças e em pacientes altamente assíduos no treinamento, porém não são eficazes na enxaqueca menstrual (PFIZER, *online*, 2006; KRYMCHANTOWSKI, *online*, 2007).

c) Acupuntura: Segundo esta antiga medicina oriental, existem centenas de pontos de acupuntura na superfície do nosso corpo. Esta técnica tem seu efeito sobre as crises de enxaqueca, aliviando a dor, e também na prevenção destas. Atua em vários níveis do cérebro: 1) ativando um circuito denominado sistema supressor da dor; 2) promovendo a liberação de endorfinas (substâncias que promovem sensação de alívio da dor e bem-estar); 3) aumentando os níveis de serotonina; 4) diminuindo a liberação de substâncias cerebrais relacionadas à dor (FELDMAN, *online*, 2007).

d) Terapia cognitivo-comportamental: esta técnica visa ajudar o paciente a identificar e modificar respostas comportamentais incorretas, que possam desencadear ou agravar a crise de enxaqueca. Esta terapêutica baseia-se no princípio de que a ansiedade e o estresse são fatores agravantes numa crise em evolução, promovendo, por isso, uma abordagem de adaptação às situações e uma programação de métodos específicos para superar fatores desencadeantes de cefaléia. A terapia é muito útil em níveis elevados de estresse e ou autodesvalorização (PFIZER, *online*, 2006).

Além dessas abordagens não-farmacológicas, pode-se obter também um significativo benefício profilático, ao evitar os fatores desencadeantes. O paciente deve perceber quais fatores provocam as crises como, por exemplo, alguns alimentos e tentar evitá-los.

As principais medidas a serem tomadas são: Evitar alimentos, bebidas e medicamentos que provocam as crises dolorosas; Evitar longos períodos entre as refeições; Dormir regularmente; Controlar distúrbios psicológicos como depressão, ansiedade, hostilidade e compulsões; Evitar esforços persistentes; Evitar altitudes elevadas; Tentar controlar deslocamentos ambientais; A prática regular de exercícios físicos, porém, sem esforços intensos, também ajuda a combater as crises. Com as atividades físicas, ocorre um aumento na produção de endorfinas, que funcionam como analgésicos naturais.

Infelizmente, é pouco provável que essas medidas impeçam todas as crises de enxaqueca. Assim, quando falham na profilaxia de uma crise, torna-se necessário recorrer ao tratamento farmacológico (PEROUTKA; RASKIN, 2002).

## **1.2 Tratamento farmacológico**

### 1.2.1 Tratamento profilático

Segundo a Sociedade Brasileira de Cefaléia (*online*, 2002), para se iniciar a terapêutica preventiva contra a enxaqueca, devem ser considerados os seguintes critérios:

- Frequência das crises (quando ocorrem três ou mais crises por mês) e grau de incapacidade social e produtiva;
- Ineficácia, uso abusivo e efeitos adversos inaceitáveis da medicação usada no tratamento agudo;
- Em subtipos especiais de migrânea, como basilar, hemiplégica, com aura prolongada, com auras frequentes e atípicas e infarto migranoso;
- Ineficácia da profilaxia não-farmacológica quando tiver sido esta a preferência inicial do paciente.

De acordo com Krymchantowski (*online*, 2007), o tratamento preventivo é o mais importante na terapêutica da enxaqueca. O objetivo deste é prevenir a ocorrência de crises, visando diminuir ou eliminar a sua frequência, intensidade e duração. Para Kaup; Peres; Zukerman (1999), além desse objetivo, o tratamento também visa evitar o uso prolongado e, às vezes abusivo de analgésicos, pois estes podem provocar efeitos adversos potencialmente perigosos, bem como induzir um quadro de cefaléia crônica diária.

A Sociedade Brasileira de Cefaléia (*online*, 2002) dita que devem ser utilizadas as seguintes diretrizes: 1) início com doses baixas; 2) usar por tempo adequado, no mínimo três meses; 3) evitar medicações concomitantes como anticoncepcionais, vasodilatadores, cafeína, uso excessivo de analgésicos; 4) dar preferência a monoterapia, porque os efeitos adversos não podem ser atribuídos a uma única substância; entretanto, em casos selecionados, como nas crises severas e com grande impacto na qualidade de vida dos pacientes, a politerapia, ou seja, a associação dos tratamentos sintomático e profilático pode ser mais conveniente; 5) avaliar comorbidades para detectar oportunidades e limitações terapêuticas.

As classes de medicações mais preconizadas são: os beta-bloqueadores (propranolol, nadolol, atenolol), antidepressivos (amitriptilina, nortriptilina) anticonvulsivantes (ácido valpróico, gabapentina, lamotrigina), antagonistas dos canais de cálcio (verapamil e flunarizina), alcalóides do esporão do centeio (metissergida), antagonistas da serotonina (pizotifeno e ciproheptadina), antiinflamatórios não-esteroidais (ácido acetilsalicílico, derivados da indometacina, derivados do ácido mefenâmico e tolfenâmico, diclofenaco, piroxicam, naproxeno e inibidores seletivos da COX-2, como o celecoxib) e, finalmente, uma miscelânea de substâncias que a cada dia cresce mais em número e vem revelando drogas eficazes e bem toleradas, como a vitamina B2 (riboflavina), feverfew, clonidina e magnésio.

**a) Beta-bloqueadores:** são utilizados há mais de vinte e cinco anos e ainda se constituem na primeira escolha para pacientes não asmáticos. A base biológica do efeito desses fármacos na enxaqueca está relacionada com os sistemas serotoninérgico e noradrenérgico. A maior parte dos componentes desse grupo inibe a liberação de noradrenalina através do bloqueio de beta-receptores pré-juncionais, reduz os disparos neuronais do locus ceruleus e diminui a síntese de noradrenalina pela redução da função da enzima tirosina hidroxilase. Os beta-bloqueadores também interagem com os receptores serotoninérgicos 5-HT<sub>2</sub> b e c e promovem o seu *downregulation*. Os mais usados são o propranolol, metoprolol, atenolol, nadolol e o timolol. Todos estes fármacos devem ser administrados em doses crescentes até a otimização da relação dose/efeito para cada paciente. Os efeitos colaterais mais observados, e que ocorrem em função da dose empregada, são a fadiga, impotência sexual, depressão e distúrbios de

memória, bradicardia e hipotensão, vasoconstrição periférica, broncoespasmo (principalmente os não-seletivos) e elevação da glicemia e do colesterol. As contra-indicações são para pacientes com insuficiência cardíaca congestiva, asma, bradicardia, hipotensão, migrânea do tipo basilar ou hemiplégica, doença cérebro vascular, diabetes descompensado e hiperlipidemias moderadas ou severas (KRYMCHANTOWSKI; MOREIRA FILHO, 1999). Os beta-bloqueadores se apresentam muito eficazes em pacientes com enxaqueca associada com estresse e hipertensão, sendo a propriedade anti-ansiedade desses fármacos que contribui neste sentido (NICOLAU, *online*, 2007).

**b) Alcalóides do esporão do centeio (ergot):** apesar da grande maioria dos alcalóides do ergot serem utilizados nas crises de enxaqueca (tratamento agudo), a metissergida é considerada a droga mais antiga prescrita no tratamento profilático da enxaqueca (KRYMCHANTOWSKI; MOREIRA FILHO, 1999). Os efeitos farmacológicos dos alcalóides do esporão do centeio resultam, em geral, de suas ações como agonistas parciais nos receptores adrenérgicos, dopaminérgicos e serotoninérgicos (MAYER; SANDERS-BUSH, 2003). A ação pela qual a metissergida é utilizada na profilaxia da migrânea corresponde ao bloqueio dos receptores 5-HT<sub>2</sub>, inibindo os efeitos vasoconstritores e pressores da 5-HT; porém, parece exibir atividade agonista parcial em algumas preparações. Assim, foi constatado que tanto bloqueia quanto imita os efeitos da 5-HT. Por não ser seletiva, a metissergida interage também com os receptores 5-HT<sub>1</sub>. Contudo, seus efeitos na terapêutica da migrânea parecem refletir primariamente o antagonismo nos receptores 5-HT<sub>2</sub> (MAYER; SANDERS-BUSH, 2003).

A metissergida não é usada com frequência nos dias de hoje e se reserva para os casos refratários e resistentes e para a profilaxia a curto prazo, por apenas alguns dias, como na enxaqueca menstrual (KRYMCHANTOWSKI; MOREIRA FILHO, 1999). Esse fármaco é reservado somente para o tratamento profilático, pois não exerce qualquer atividade benéfica quando administrado durante uma crise aguda de enxaqueca (MAYER; SANDERS-BUSH, 2003).

Os efeitos adversos mais frequentes são náusea, dores musculares, alucinações, lesões fibróticas, ganho ponderal e claudicações (sensação dolorosa nas pernas resultante da diminuição do suprimento de oxigênio). Como contra-indicações, se destacam a doença vascular periférica, cerebral ou cardíaca, tromboflebites, hipertensão severa, gravidez, doenças hepáticas ou renais e história de reações fibróticas (KRYMCHANTOWSKI; MOREIRA FILHO, 1999).

**c) Antagonistas da serotonina:** o pizotifeno e a ciproheptadina são os componentes deste grupo de fármacos que revelaram eficácia na profilaxia de enxaqueca. O pizotifeno foi estudado em comparação ao placebo demonstrando eficácia na redução significativa das crises. No entanto, as doses utilizadas foram de 3 mg/dia, o que se constitui em níveis bem superiores ao tradicionalmente usado na prática clínica, uma vez que os comprimidos têm 0,5 mg. A ciproheptadina, usada como anti-histamínico, deve ser prescrita nas doses de 8 a 24 mg/dia e também se revelou eficaz na diminuição do número de ataques de migrânea, quando comparada ao placebo. Os fármacos pertencentes a este grupo parecem exercer os seus efeitos através do antagonismo 5-HT<sub>2</sub> em receptores serotoninérgicos centrais, pela influência inibitória nos receptores H-1 e muscarínicos e até por um questionável efeito analgésico. O pizotifeno também age por agonismo 5-HT<sub>1</sub> e não deve ser utilizado concomitante aos inibidores da MAO. Os efeitos adversos mais comuns incluem sedação, sonolência intensa, aumento do apetite e ganho de peso e efeitos anticolinérgicos. As principais contra-indicações são glaucoma e a hipertrofia prostática (KRYMCHANTOWSKI; MOREIRA FILHO, 1999).

**d) Antidepressivos:** os antidepressivos tricíclicos são os mais utilizados na profilaxia da enxaqueca, sendo que os mais comuns são a amitriptilina, nortriptilina, imipramina, clorimipramina, doxepina, desipramina e protriptilina. Estas drogas parecem exercer a sua ação através da *downregulation* e do antagonismo 5-HT<sub>2</sub>, diminuição da densidade dos receptores beta-adrenérgicos, inibição da recaptção da serotonina e da noradrenalina na fenda sináptica e a melhora da antinocicepção central, devido a um incremento da função opióide endógena. Apesar de a enxaqueca estar relacionada com a depressão, os efeitos desses fármacos no quadro depressivo não são dependentes de sua eficácia, pois as doses necessárias para a prevenção da migrânea são, em geral, inferiores às doses depressivas (KRYMCHANTOWSKI; MOREIRA FILHO, 1999). Para Nicolau (*online*, 2007), o efeito antidepressivo ajuda no tratamento, apesar de estar desvinculado do efeito anti-enxaquecoso. Associações de antidepressivos tricíclicos, em especial amitriptilina, com beta-bloqueadores é uma forma prática de tratar pacientes com cefaléias freqüentes, especialmente aqueles com depressão, estresse, ansiedade e distúrbio do sono. Os inibidores seletivos da recaptção da serotonina (ISRS) não parecem exercer efeito anti-enxaqueca quando isolados; contudo, são amplamente utilizados em associação quando o paciente apresenta enxaqueca comórbida à depressão, pois podem manter a eficácia da ação no sistema serotoninérgico, melhorar os sintomas da depressão e reduzir os efeitos colaterais noradrenérgicos e anticolinérgicos observados com os tricíclicos. Os efeitos colaterais mais comuns são vertigens, ganho ponderal, aumento do apetite, sonolência, boca seca, constipação intestinal, visão borrada, entre outros. As principais contra-indicações são para pacientes com arritmias cardíacas, glaucomas, retenção urinária e hipotensão moderada a severa (KRYMCHANTOWSKI; MOREIRA FILHO, 1999).

**e) Antagonistas ou bloqueadores dos canais de cálcio:** o bloqueador de canal de cálcio mais comumente utilizado na profilaxia de cefaléias no Brasil é a flunarizina, derivado difenilpiperazínico. A ação desta, basicamente, corresponde à redução da freqüência e intensidade das crises. Embora seja preconizada na dose de 10 mg/dia, recomenda-se sua utilização em dose única de 3 a 5 mg/dia à noite, com a mesma eficiência e sem os indesejáveis efeitos colaterais de ganho ponderal, sonolência, tremor e sintomas extrapiramidais. A flunarizina começa a demonstrar eficácia, em relação à melhora da dor, após quatro a seis semanas de uso, apresentando também efeito residual quando suspensa por até quatro semanas. Nos Estados Unidos e no Reino Unido, a flunarizina não se encontra disponível comercialmente, sendo o verapamil (derivado fenilalquilamínico) o fármaco mais usado dessa classe farmacológica. Este último, apesar de pouco eficaz, demonstrou ser superior ao placebo em estudos e deve ser usado em doses de 80 mg, três a quatro vezes ao dia. Seu efeito adverso mais comum é a constipação intestinal, que acomete 43 % dos pacientes. As diidropropradinas, representadas pela nifedipina, nimodipina e nicardipina, têm papel questionável na profilaxia da enxaqueca. Os componentes desse grupo de fármacos exercem suas ações através do bloqueio da liberação de serotonina, da interferência na inflamação neurovascular, no início e propagação do fenômeno da depressão alastrante, da inibição das enzimas cálcio-dependentes utilizadas na síntese de prostaglandinas e, por final, da inibição da contração da musculatura lisa da parede vascular. Os efeitos adversos mais relatados são constipação, bloqueio A-V (átrio-ventricular), insuficiência cardíaca congestiva e hipotensão com o verapamil; ganho ponderal, sonolência, tontura, hipotensão e reações extrapiramidais com a flunarizina; hipotensão, taquicardia reflexa, náusea, vômitos e cefaléia com a nifedipina; hipotensão, bloqueio A-V e cefaléia com o diltiazem (KRYMCHANTOWSKI; MOREIRA FILHO, 1999).

**f) Anticonvulsivantes:** nos últimos anos, crescente atenção tem sido dirigida a essa classe de fármacos para a prevenção da enxaqueca. O ácido valpróico, aprovado pelo *Food and Drug Administration* (FDA) em 1995 para tal uso, e o emprego da lamotrigina e da gabapentina confirmam a necessidade e a importância da estabilização elétrica neuronal, através da modulação de canais gabaérgicos, na fisiopatologia da enxaqueca. O ácido valpróico, recomendado também para pacientes com migrêneas refratárias e cefaléia crônica diária, exerce os seus efeitos favoráveis através dos seguintes mecanismos (KRYMCHANTOWSKI; MOREIRA FILHO, 1999): aumento dos níveis do ácido gama-amino-butírico (GABA) nas vesículas pré-sinápticas, a partir da estimulação da atividade da enzima de síntese de GABA (descarboxilase do ácido glutâmico) e da inibição das enzimas de degradação do GABA (MCNAMARA, 2003), elevação da condutância ao potássio levando à hiperpolarização neuronal, redução da taxa de disparos dos neurônios serotoninérgicos na rafe dorsal e ação de modulação nos receptores GABA<sub>A</sub> (KRYMCHANTOWSKI; MOREIRA FILHO, 1999). Os efeitos colaterais mais freqüentes são náusea e desconforto gastrointestinal, sedação, alopecia, disfunções plaquetárias, tremor, ganho ponderal e hepatotoxicidade. As contra-indicações mais relevantes são gravidez, doença hepática e uso concomitante com benzodiazepínicos e barbitúricos. A lamotrigina, anticonvulsivante com mecanismo de ação nos canais de sódio, foi recomendada para enxaqueca com aura e alta freqüência de episódios, mas em estudos controlados, não foi superior ao placebo. Por final, a gabapentina, sintetizada como um análogo estrutural do GABA e único dos anticonvulsivantes dessa geração que não sofre metabolização no fígado, foi preconizada para a profilaxia das migrêneas, com ação decorrente da sua capacidade de atravessar a barreira hematoencefálica, ao contrário do GABA. Atua em um sítio protéico neuronal ainda não bem esclarecido (KRYMCHANTOWSKI; MOREIRA FILHO, 1999).

**g) Antiinflamatórios não esteroidais (AINES):** os fármacos desse grupo que apresentam eficácia na profilaxia da enxaqueca são o ácido acetilsalicílico, a indometacina, o fenoprofeno, o naproxeno sódico e o ácido tolfenâmico. Apesar destes terem ação mais significativa no tratamento agudo, também demonstraram vantagens quando empregados na prevenção da migrânea, principalmente na fase menstrual (KRYMCHANTOWSKI; MOREIRA FILHO, 1999). Não é conveniente o uso prolongado dos AINES, devido aos seus potenciais efeitos colaterais (gastrointestinal e renal); contudo, para profilaxia breve, em especial na enxaqueca menstrual, são bem eficazes (NICOLAU, *online*, 2007). O principal mecanismo de ação destas drogas provém da capacidade de inibirem a primeira enzima da via de síntese de prostaglandinas, a ciclooxigenase. Com a inibição dessa enzima, conseqüentemente, ocorre inibição da síntese de prostaglandinas, prostaciclina e tromboxanos, mediadores químicos responsáveis pelos sinais clínicos da inflamação (MORROW; ROBERTS, 2003). Dos efeitos adversos mais comuns destacam-se sangramento gastrointestinal, ulcerações orais, ativação ou agravamento de colites, cefaléia, tontura, sonolência, zumbidos, exacerbação da hipertensão e retenção hídrica. São contra-indicados para pacientes com úlcera gástrica, gastrites, doenças renais, disfunções hemorrágicas, asma, hipertensão severa e colite (KRYMCHANTOWSKI; MOREIRA FILHO, 1999).

**h) Miscelânea:** é um grupo onde se encontram várias substâncias que demonstraram eficácia na prevenção dos ataques de migrânea. Em estudos controlados, foram preconizados para essa finalidade, a clonidina, o feverfew, a riboflavina e o magnésio. A clonidina é um agonista alfa-2-adrenérgico, utilizada como antihipertensivo, e empregada particularmente na síndrome de abstinência em pacientes com cefaléia crônica diária. O feverfew, nome denominado a planta *Thanacetum parthenium*, age



inibindo a liberação plaquetária de serotonina, sendo constatado seu efeito na redução da frequência e intensidade das crises. A riboflavina ou vitamina B2 tem sido grandemente estudada, constatando-se sua eficácia na prevenção da migrânea (KRYMCHANTOWSKI; MOREIRA FILHO, 1999). Estes estudos baseiam-se na fundamentação teórica que relaciona a enxaqueca com uma possível alteração no metabolismo energético mitocondrial, e também na estreita ligação entre MELAS e enxaqueca (NICOLAU, *online*, 2007). Dessa forma, o mecanismo de ação da riboflavina parece estar relacionado ao aumento do potencial de fosforilação mitocondrial, que se revela diminuído nos migranosos (KRYMCHANTOWSKI; MOREIRA FILHO, 1999). Finalmente, o magnésio também tem sido sugerido na profilaxia da enxaqueca, em virtude da observação do seu reduzido conteúdo intracelular neuronal presente em pacientes com migrânea. Apesar dessa deficiência de magnésio no cérebro de enxaquecosos, não existem resultados que comprovem sua eficácia na prevenção da migrânea (KRYMCHANTOWSKI; MOREIRA FILHO, 1999; NICOLAU, *online*, 2007).

### **1.2.2 Tratamento agudo ou sintomático**

O objetivo do tratamento das crises consiste em promover o alívio da dor o mais rápido possível, impedindo que as mesmas se tornem incapacitantes e duradouras, pois isto pode acarretar prejuízo nas atividades rotineiras por até 72 horas e sofrimento para o paciente (ANDRADE; PERES; ZUKERMAN, 2003; KRYMCHANTOWSKI, *online*, 2007).

Peroutka e Raskin (2002) afirmam que a seleção do melhor tratamento para determinado paciente depende de diversos fatores, sendo que o mais importante diz respeito à gravidade da crise. Esses autores estabelecem que a farmacoterapia a ser escolhida varia de acordo com os estágios da enxaqueca:

- crises leves: são cefaléias latejantes ocasionais, com nenhum comprometimento significativo da função. Usualmente, são tratadas com fármacos inespecíficos como analgésicos comuns (paracetamol, dipirona e combinações), antiinflamatórios e isomeptenos, podendo acrescentar metoclopramida, para reduzir as náuseas e melhorar a absorção;

- crises moderadas: são cefaléias moderadas ou graves, com náusea comum e algum comprometimento da função. Em geral, são utilizados fármacos específicos para a enxaqueca, como agonistas parciais 5HT<sub>1</sub>, que incluem ergotamina e dihidroergotamina (DHE), e os agonistas seletivos 5HT<sub>1</sub>, triptanos, sendo mais viável as formas orais, nasais ou subcutâneas. Também podem ser associados antagonistas orais da dopamina (metoclopramida) a medicamentos de via oral;

- crises severas: correspondem a cefaléias intensas, mais de três vezes por mês, com comprometimento funcional significativo e náuseas e/ou vômitos. A terapia indicada inclui agonistas seletivos e não-seletivos 5-HT<sub>1</sub> por via subcutânea, intramuscular (IM) ou intravenosa (IV), antagonistas da dopamina por IM ou IV e medicamentos profiláticos (PEROUTKA; RASKIN, 2002; NICOLAU, *online*, 2007).

Os fármacos eficazes no tratamento sintomático da enxaqueca se encontram distribuídos nas principais classes farmacológicas: a) antiinflamatórios, b) antagonistas da dopamina, c) agonistas seletivos e não-seletivos dos receptores da 5HT.

**a) Antiinflamatórios não-esteróides (AINES):** segundo Peroutka; Raskin (2002), em casos de enxaqueca leve, tanto a intensidade quanto a duração das crises podem ser reduzidas com o uso de antiinflamatórios. De fato, grande parte dos indivíduos com enxaqueca não-diagnosticados se automedica com os AINES.

Os fármacos deste grupo farmacológico atuam inibindo a primeira enzima da via da inflamação, ciclooxigenase, responsável pela síntese das prostaglandinas. Em

consequência, a produção de prostaglandinas, prostaciclina e tromboxano A<sub>2</sub> também estarão inibidas (MORROW; ROBERTS, 2003). A utilização dos AINES no tratamento profilático da migração baseia-se na teoria da inflamação neurogênica ocorrida na fisiopatologia da enxaqueca. Estudos experimentais demonstram que esses fármacos são capazes de reduzir essa inflamação do sistema vascular trigeminal (NICOLAU, *online*, 2007).

A combinação de acetaminofeno, ácido acetilsalicílico e cafeína foi aprovada para uso em tratamento de enxaqueca leve a moderada pelo *Food and Drug Administration* (FDA). Estudos afirmam que a associação de ácido acetilsalicílico e metoclopramida é quase tão eficiente quanto o sumatriptano, droga específica para enxaqueca.

Desta classe farmacológica, os fármacos de primeira escolha constituem o ácidoacetilsalicílico, ibuprofeno, diclofenaco e naproxeno sódico (PEROUTKA; RASKIN, 2002).

Analgésicos simples também são utilizados em crises brandas de enxaqueca, como dipirona e paracetamol, porém é mais comum utilizá-los em combinações. Nas crianças com menos de 15 anos, recomenda-se o uso de paracetamol, pelo risco com a Síndrome de Reye (KAUP; PERES; ZUKERMAN, 1999).

**b) Antagonistas da dopamina:** algumas evidências sugerem que o sistema dopaminérgico é ativado durante o início da crise da enxaqueca, como pródromo, sendo as náuseas e os vômitos também associados à ativação desse sistema (NICOLAU, *online*, 2007). Em adição, a absorção dos medicamentos é afetada durante as crises, devido à diminuição da motilidade gastrointestinal. Por conseguinte, os antagonistas da dopamina, como a metoclopramida, restabelecem a motilidade gástrica normal, melhorando a absorção, além de diminuir a náusea e o vômito. Os agentes antidopaminérgicos usados nas crises de enxaqueca incluem os fármacos orais (metoclopramida) e parenterais, como clorpromazina, proclorperazina, metoclopramida. Os antagonistas da dopamina podem ser utilizados em combinação com os AINES, alcalóides do ergot e triptanos, a fim de aumentar a absorção destes e reduzirem as náuseas e vômitos. Um protocolo intravenoso comum usado em crises de enxaqueca intensas consiste na administração de uma associação de 5 mg de proclorperazina e de 0,5 mg de diidroergotamina por 2 minutos (PEROUTKA; RASKIN, 2002; NICOLAU, *online*, 2007).

**c) Agonistas seletivos e não-seletivos dos receptores da 5HT:**

- *Alcalóides do esporão do centeio (ergot):* o esporão do centeio é um produto de um fungo (*Claviceps purpurea*) que cresce no centeio e em outros cereais. Durante séculos, disseminou-se a morte devido à contaminação de um cereal comestível por um fungo parasita e venenoso, sendo que surgiram na Idade Média as primeiras descrições do envenenamento pelo esporão do centeio. O sintoma característico das epidemias consistia em gangrena dos pés, das pernas e dos braços, além da ocorrência frequente de abortos. No início do século XX, os princípios ativos do esporão do centeio foram isolados e identificados quimicamente, iniciando, assim, estudos sobre sua atividade biológica.

Os derivados do esporão do centeio são considerados agentes eficazes contra a enxaqueca desde a década de 20. Todavia, são fármacos não-seletivos, visto que interagem com numerosos receptores de neurotransmissores, incluindo os receptores 5HT<sub>1</sub> e 5HT<sub>2</sub>, bem como os receptores alfa-adrenérgicos e dopaminérgicos, atuando como agonistas parciais. Os múltiplos efeitos farmacológicos desse grupo complicaram a determinação exata de seu mecanismo de ação no tratamento agudo da enxaqueca. Provavelmente, as ações que medeiam seus efeitos anti-enxaqueca agudos estão relacionadas ao agonismo nos receptores 5HT<sub>1B/1D</sub>. A metissergida, já abordada

anteriormente, atua mais comumente como antagonista dos receptores 5HT e é utilizada no tratamento profilático da enxaqueca, não exercendo qualquer efeito benéfico quando utilizada durante as crises.

O uso dos alcalóides do ergot na enxaqueca deve restringir-se a pacientes que apresentam crises freqüentes de enxaqueca moderada ou infreqüentes de enxaqueca grave. A administração destes fármacos, assim como outros utilizados para abortar uma crise, deverá ser realizada logo no início da cefaléia.

O efeito colateral mais problemático com o uso desses medicamentos, e que ocorre em cerca de 10 % dos pacientes, se refere às náuseas e vômitos, já que esses sintomas, muitas vezes, fazem parte da crise de enxaqueca. Fraqueza das pernas, dores musculares, formigamento dos dedos das mãos e dos pés, desconforto e dor precordial, sugerindo angina de peito, são também manifestações observadas em pacientes que administraram os alcalóides do esporão do centeio. A diidroergotamina tem efeitos menores do que a ergotamina como vasoconstritor e emético.

São contra-indicados para mulheres que estão ou podem ficar grávidas, devido aos danos fetais ou aborto que podem causar, para pacientes com doença vascular periférica, coronariopatia e hipertensão. Também não devem ser utilizados menos de 24 horas após o uso de triptanos ou concomitantemente com outros fármacos capazes de produzir vasoconstrição (MAYER; SANDERS-BUSH, 2003).

- *Triptanos*: a introdução dos triptanos na terapia da enxaqueca levou a um progresso na compreensão da fisiopatologia dessa síndrome, e revolucionou o tratamento da crise migranosa (MAYER; SANDERS-BUSH, 2003; KRYMCHANTOWSKI, *online*, 2007). Os triptanos são drogas específicas para as crises de enxaqueca (BIGAL et al, *online*, 2003), atuando seletivamente nos receptores 5-HT<sub>1</sub>. A capacidade desses fármacos de diminuir em vez de exacerbar as náuseas e os vômitos significa também um importante avanço no tratamento da enxaqueca (MAYER; SANDERS-BUSH, 2003).

Diferentemente dos alcalóides do esporão do centeio, os efeitos farmacológicos dos triptanos parecem restringir-se à família de receptores 5-HT<sub>1</sub>, provando que essa subclasse de receptores da serotonina possui importante papel no alívio das crises de enxaqueca. Ainda em relação aos alcalóides do ergot, os triptanos constituem drogas muito mais seletivas, visto que interagem intensamente com os receptores 5-HT<sub>1B</sub> e 5-HT<sub>1D</sub>, com pouca ou nenhuma afinidade por outros receptores da serotonina, e são praticamente inativos nos receptores  $\alpha_1$  e  $\alpha_2$ -adrenérgicos, beta-adrenérgicos, dopaminérgicos, colinérgicos muscarínicos e benzodiazepínicos.

Portanto, a eficácia dos triptanos no tratamento agudo da migrânea confirma a hipótese de que a serotonina constitui um mediador fundamental na patogenia da enxaqueca (MAYER; SANDERS-BUSH, 2003).

Os triptanos disponíveis no mercado são o sumatriptano, zolmitriptano, naratriptano e rizatriptano, apresentados em diferentes formulações, incluindo comprimidos, tabletes de dispersão oral, *sprays* para administração nasal e injeções subcutâneas.

Conforme referido anteriormente, os triptanos mostram-se eficazes no tratamento sintomático da migrânea (com ou sem aura). Contudo, não são indicados para uso na prevenção da enxaqueca. A administração desses fármacos deve ser realizada logo após o início da crise (BIGAL et al, *online*, 2003; Mayer; SANDERS-BUSH, 2003).

## 2 SUMATRIPTANO

Conforme Mayer; Sanders-Bush (2003), o sumatriptano foi o primeiro dos triptanos a ser desenvolvido e representou um grande avanço no tratamento das crises da enxaqueca. Em 1972, Humphrey e colaboradores (apud Mayer; SANDERS-BUSH, 2003) iniciaram um projeto destinado à obtenção de novos agentes terapêuticos no

tratamento da enxaqueca. A finalidade desse projeto era desenvolver vasoconstritores seletivos da circulação extracraniana. Para tanto, foram realizados vários estudos, até que em 1984, o sumatriptano foi sintetizado pela primeira vez, provocando significativa contração da veia safena isolada de cão. Em 1992, o sumatriptano tornou-se disponível para uso clínico nos EUA (MAYER; SANDERS-BUSH, 2003).

### **2.1 Farmacocinética (absorção, destino e excreção)**

O sumatriptano, quando administrado por via oral, atinge suas concentrações plasmáticas máximas em 1-2 horas, enquanto por via subcutânea, sua concentração plasmática máxima é observada em torno de 12 minutos. A forma injetável (subcutânea) é a mais eficaz de todos os triptanos, com aproximadamente 97% de biodisponibilidade; devido a essa informação e a de que tem início de ação extremamente rápido (12 minutos), é indicada para pacientes com desenvolvimento rápido das crises, como na enxaqueca explosiva e na enxaqueca noturna severa. Já em relação à administração oral ou *spray* nasal, a biodisponibilidade é de apenas 14-17%. A meia-vida de eliminação desse fármaco é de aproximadamente 1-2 horas, sendo sua ligação com o receptor reversível, o que proporciona efeitos residuais relativamente breves. Por final, o sumatriptano é metabolizado predominantemente pela monoaminoxidase (MAO-A) e seus metabólitos são eliminados na urina (MAYER; SANDERS-BUSH, 2003; NICOLAU, *online*, 2007).

### **2.2 Mecanismo de ação**

São conhecidas duas hipóteses que podem explicar a eficácia do sumatriptano. A primeira hipótese está relacionada com a capacidade dos receptores 5-HT<sub>1B</sub> e 5-HT<sub>1D</sub>, quando ativados, induzirem vasoconstrição intracraniana, incluindo anastomoses arteriovenosas. Segundo um modelo fisiopatológico de enxaqueca, eventos ainda não elucidados determinam uma dilatação anormal das anastomoses arteriovenosas carótídeas na cabeça. Foi verificado que até 80% do sangue arterial da carótida são “desviados” por meio dessas anastomoses, deslocando o sangue dos leitos capilares e ocasionando isquemia e hipoxia cerebrais. Com base nessa teoria vascular, o fármaco anti-enxaqueca deveria obstruir os desvios e restabelecer o fluxo sanguíneo para o cérebro. Assim, o sumatriptano possui a capacidade de exercer esse efeito nos vasos sanguíneos, agindo especificamente sobre os receptores 5-HT<sub>1B</sub> e 5-HT<sub>1D</sub> (MAYER; SANDERS-BUSH, 2003).

Uma outra hipótese baseia-se na observação de que os receptores 5-HT<sub>1B/1D</sub> atuam como auto-receptores pré-sinápticos, modulando a liberação de serotonina nas terminações neuronais. Os agonistas dos receptores 5-HT<sub>1</sub> bloqueiam a liberação de neuropeptídeos relacionados com a inflamação neurogênica. Dessa forma, o sumatriptano é capaz de interromper o extravasamento plasmático na dura-máter que acompanha a despolarização de axônios perivasculares após estimulação de fibras trigeminais. Dessa forma, a capacidade dos agonistas da serotonina inibirem a liberação de substâncias endógenas em torno do vaso sanguíneo pode ser responsável por seu efeito benéfico no tratamento das crises de enxaqueca (MAYER; SANDERS-BUSH, 2003).

### **2.3 Efeitos adversos**

O sumatriptano, quando administrado via oral, pode causar parestesia, fadiga, rubor, sensação de pressão, aperto ou dor no tórax, no pescoço e na mandíbula, náuseas e sudorese. O efeito colateral mais comum com a administração na forma de *spray* nasal, refere-se ao sabor amargo. Após injeção subcutânea de sumatriptano, até 83% dos pacientes apresentaram pelo menos um efeito adverso, que foram relatados como dor leve transitória, ardência ou sensação de queimação no local da injeção. A administração de agonistas dos receptores 5-HT<sub>1</sub> tem sido associada a acontecimentos cardíacos raros, porém graves, como vasoespasmos coronarianos, isquemia transitória do

miocárdio, arritmias e infarto do miocárdio. A maioria destes ocorreu em pacientes com fatores de risco para coronariopatia (MAYER; SANDERS-BUSH, 2003).

#### **2.4 Contra-indicações**

São contra-indicados para pacientes com história de coronariopatia isquêmica, pois podem provocar espasmo coronariano. Também são contra-indicados para pacientes com hipertensão não-controlada, porque podem causar elevação aguda e habitualmente pequena na pressão arterial, e para pacientes que estão em uso de inibidores da monoaminooxidase (IMAO), pois o sumatriptano é metabolizado predominantemente pela monoaminooxidase. Dessa forma, a utilização concomitante com um IMAO, deixará o sumatriptano por mais tempo no organismo, levando à exacerbação dos seus efeitos (MAYER; SANDERS-BUSH, 2006).

#### **2.5 Posologia**

A dose inicial recomendada de sumatriptano é de 25-100 mg, podendo ser repetida depois de duas horas. Até 200 mg podem ser usados em um período de 24 horas. A dose nasal recomendada de sumatriptano é de 5-20 mg, que também pode ser repetida depois de 2 horas, até o total de 40 mg em 24 horas. O início de ação com a administração do *spray* nasal ocorre em apenas 15 minutos.

Com uma dose de 6 mg de sumatriptano por via subcutânea, cerca de 70% dos pacientes relatam melhora significativa da cefaléia, sendo que a dose pode ser repetida mais uma vez no período de 24 horas, caso a primeira dose não tenha apresentado efeito (MAYER; SANDERS-BUSH, 2003).

#### **2.6 Interações medicamentosas**

O sumatriptano não deve ser utilizado concomitantemente com um derivado do esporão do centeio (ou no decorrer de 24 horas) ou com fármacos capazes de produzir vasoconstrição, devido à possibilidade de efeitos vasoconstritores aditivos. Também não deve ser administrado juntamente com inibidores da monoaminooxidase (IMAO), pois esse último grupo de fármacos inibe a principal enzima responsável pela metabolização do sumatriptano, fazendo com que este fique mais tempo no organismo e, conseqüentemente, levando à exacerbação dos seus efeitos (MAYER; SANDERS-BUSH, 2006).

### **CONCLUSÃO**

Ao final desta revisão de literatura, pode-se concluir que embora a causa e o mecanismo exato da enxaqueca ainda não sejam conhecidos, certas teorias, comprovadas cientificamente, proporcionam caminhos para seu tratamento (MATTOS, 2002). Evidências indicam que a enxaqueca é uma doença neurovascular, que ocorre em um organismo geneticamente vulnerável e que se exterioriza clinicamente, dependendo, em geral, de fatores desencadeantes (CENTE, *online*, 2007).

Baseadas nestas teorias, foram demonstradas diversas formas de tratamento. Este pode ser dividido em: não-farmacológico e farmacológico. O não-farmacológico utiliza-se de técnicas de relaxamento, condicionamento, acupuntura, por exemplo, e constituem, para a maioria dos pacientes, um adjuvante para a farmacoterapia (PEROUTKA; RASKIN, 2002). Em relação ao farmacológico, existem dois tipos: tratamento profilático e agudo. O profilático tem como objetivo diminuir a frequência, intensidade e duração das crises, sendo, para tanto, preconizadas diferentes classes de medicamentos. Já o tratamento agudo consiste em promover o alívio da dor, impedindo que estas se tornem incapacitantes e duradouras. Dentre os grupos de fármacos utilizados neste tratamento, os triptanos apresentam-se como os mais específicos para as crises de enxaqueca (KRYMCHANTOWSKI, *online*, 2007).

Portanto, com o advento dessa classe de fármacos, houve um grande progresso no tratamento da migrânea e uma melhor compreensão da sua fisiopatologia, pois os efeitos farmacológicos seletivos dos triptanos nos receptores 5-HT<sub>1</sub> confirmaram a hipótese de que a serotonina constitui um mediador fundamental na patogenia da enxaqueca (MAYER; SANDERS-BUSH, 2003).

Diante de todos os estudos realizados neste trabalho, conclui-se que a enxaqueca é uma doença que, assim como outras consideradas mais sérias, provoca grande sofrimento na vida dos seus portadores. De fato, essa síndrome é considerada uma das formas de cefaléia mais incapacitantes e, por isso, representa um dos principais motivos de ausência ao trabalho e diminuição da produtividade. Em virtude das proporções negativas que a enxaqueca pode gerar na sociedade, enfatiza-se a necessidade de atenção médica especializada. Nesse sentido, mostra-se de grande importância a realização de tratamentos preventivos e sintomáticos, destacando-se para terapia das crises os triptanos, em especial o sumatriptano, devido à seletividade, padrões farmacocinéticos e a capacidade em diminuir as náuseas e os vômitos da enxaqueca.

Dessa forma, se os portadores de enxaqueca procurassem tratamento médico especializado, poderiam evitar complicações futuras, além de melhorarem significativamente a qualidade de vida.

## REFERÊNCIAS

ANDRADE, L.A.F.; PERES, M.F.P.; ZUKERMAN, E. Cefaléias primárias. **Rev Bras Med**, v.60, n.12, p. 17-23, dez. 2003.

BIGAL, M.E. et al. Formulações dos triptanos: avaliação crítica. **Arq Neuro-Psiquiatr**, v.61, n.2A, 2003. Disponível em: <[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0004-282X200300200032](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-282X200300200032)>. Acesso em 19 de junho de 2007.

CENTE-CENTRO DE ESTUDOS EM NEUROCIÊNCIAS E TRATAMENTO DE ENXAQUECA. **Enxaqueca**. Disponível em <<http://www.cente.med.br/enxaqueca.htm>>. Acesso em 2 de fevereiro de 2007.

\_\_\_\_\_. **Fisiopatologia**. Disponível em <<http://www.cente.med.br/fisiopatologia.htm>>. Acesso em 2 de fevereiro de 2007.

CORRÊA, H. et al. Enxaqueca e depressão: comorbidade ou espectro? **Rev Bras Med**, v.63, n.8, p.392-5, ago. 2006.

\_\_\_\_\_. **Relaxamento**. Disponível em <[http://www.enxaqueca.com.br/tratamentos/trat\\_relaxamento.htm](http://www.enxaqueca.com.br/tratamentos/trat_relaxamento.htm)>. Acesso em 23 de janeiro de 2007.

\_\_\_\_\_. **Tente a acupuntura para aliviar sua dor de cabeça e enxaqueca**. Disponível em <[http://www.enxaqueca.com.br/tratamentos/trat\\_acupuntura.htm](http://www.enxaqueca.com.br/tratamentos/trat_acupuntura.htm)>. Acesso em 23 de março de 2007.

GAZETA DO LITORAL. **Enxaqueca e Nutrição**. Disponível em <<http://www2.uol.com.br/jornalgazetadolitoral/saude015.html>>. Acesso em 8 de junho de 2007.

KAUP, A.O.; PERES, M.F.P.; ZUKERMAN, E. Enxaqueca. **Rev Bras Med**, v.56, n.12, p.83-90, dez. 1999.

\_\_\_\_\_. **Tratamentos**. Disponível em <[http://www.dordecabeca.com.br/htm/sht\\_enxatratar.shtm](http://www.dordecabeca.com.br/htm/sht_enxatratar.shtm)>. Acesso em 26 de janeiro de 2007.

\_\_\_\_\_.; MOREIRA FILHO, P. Atualização no tratamento profilático das enxaquecas. **Arq Neuro-Psiquiatr**, v.57, n.2B, 1999. Disponível em <[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0004-282X1999000300027&Ing=pt&nrm=iso](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-282X1999000300027&Ing=pt&nrm=iso)>. Acesso em 7 de fevereiro de 2007.

MAYER, S.E.; SANDERS-BUSH, E. Agonistas e Antagonistas dos receptores de 5-hidroxitriptamina (Serotonina). In: GOODMAN & GILMAN. **As Bases Farmacológicas da Terapêutica**. 10. ed. Trad. Carla de Mello Vorsatz et al. Rio de Janeiro: McGraw-Hill, 2003, p.214-8.

\_\_\_\_\_. Agonistas e Antagonistas dos receptores de 5-hidroxitriptamina (Serotonina). In: GOODMAN & GILMAN. **As Bases Farmacológicas da Terapêutica**. 11. ed. Rio de Janeiro: McGraw-Hill, 2006, p.265-80.

MATTOS, G.R. Farmacoterapia das Enxaquecas. In: SILVA, P. **Farmacologia**. 6. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2002, p.470-3.

MCNAMARA, J. Fármacos eficazes no tratamento das epilepsias. In: GOODMAN & GILMAN. **As Bases Farmacológicas da Terapêutica**. 10. ed. Trad. Carla de Mello Vorsatz et al. Rio de Janeiro: McGraw-Hill, 2003, p.402.

MONZILLO, P.H. **Enxaqueca**. Disponível em <<http://www.mentalhelp.com/enxaqueca.htm>>. Acesso em 6 de março de 2007.

MORROW, J.D.; ROBERTS II, J.L. Analgésico-Antipiréticos, Agentes Antiinflamatórios e Fármacos utilizados no tratamento da gota. In: GOODMAN & GILMAN. **As Bases Farmacológicas da Terapêutica**. 10. ed. Trad. Carla de Mello Vorsatz et al. Rio de Janeiro: McGraw-Hill, 2003, p.519-20.

NICOLAU, P.F.M. **Tratamento moderno da enxaqueca**. Disponível em <<http://www.psiquiatriageral.com.br/cefaleias/tratamento.htm>>. Acesso em 30 de abril de 2007.

PEROUTKA, S.J.; RASKIN, N.H. Cefaléia, Enxaqueca e Cefaléia em Salvas. In: HARRISON et al. **Medicina Interna**. 15. ed. v.1. Rio de Janeiro: McGraw-Hill, 2002, p.76-86.

PFIZER. **A Enxaqueca**. Disponível em <[http://www.pfizer.pt/acessibilidade/saude/nerv\\_enx\\_enxaq.php](http://www.pfizer.pt/acessibilidade/saude/nerv_enx_enxaq.php)>. Acesso em 11 de dezembro de 2006.

\_\_\_\_\_. **Tratamentos não farmacológicos**. Disponível em <[http://www.pfizer.pt/acessibilidade/saude/nerv\\_enx\\_farma.php](http://www.pfizer.pt/acessibilidade/saude/nerv_enx_farma.php)>. Acesso em 11 de dezembro de 2006.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE CEFALÉIA. **Migrânea ou enxaqueca**. Disponível em: <[http://www.sbce.med.br/dor\\_cabeca/tipos\\_dor\\_cabeca.asp](http://www.sbce.med.br/dor_cabeca/tipos_dor_cabeca.asp)>. Acesso em 14 de março de 2007.

\_\_\_\_\_. Recomendações para o tratamento profilático da migrânea. **Arq Neuro-Psiquiatr**, v.60, n.1, 2002. Disponível em <[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0004-282X2002000100030&Ing=ln&nrm=iso](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-282X2002000100030&Ing=ln&nrm=iso)>. Acesso em 17 de fevereiro de 2007.

Enviado em: abril de 2008.

Revisado e Aceito: maio de 2008.