

**UNIVERSIDADE DO ALGARVE**  
**Faculdade de Ciências e Tecnologia**

***INOVAÇÕES TERAPÊUTICAS NO ÂMBITO  
DA PROFILAXIA E TRATAMENTO DAS  
CRISES AGUDAS DE ENXAQUECA***

**Nilza Cabral Araújo**

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

**Trabalho efetuado sobre a orientação de:**  
Professora Doutora Ana Isabel Azevedo Serralheiro

**2020**

**UNIVERSIDADE DO ALGARVE**  
**Faculdade de Ciências e Tecnologia**

***INOVAÇÕES TERAPÊUTICAS NO ÂMBITO  
DA PROFILAXIA E TRATAMENTO DAS  
CRISES AGUDAS DE ENXAQUECA***

**Nilza Cabral Araújo**

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

**Trabalho efetuado sobre a orientação de:**  
Professora Doutora Ana Isabel Azevedo Serralheiro

**2020**



# *Inovações terapêuticas no âmbito da profilaxia e tratamento das crises agudas de enxaqueca*

## **Declaração de autoria de trabalho**

Declaro ser a autora deste trabalho, que é original e inédito. Autores e trabalhos consultados estão devidamente citados no texto e constam da listagem de referências incluída.

«Copyright» de Nilza Cabral Araújo. A Universidade do Algarve tem o direito, perpétuo e sem limites geográficos, de arquivar e publicitar este trabalho através de exemplares impressos reproduzidos em papel ou de forma digital, ou por qualquer outro meio conhecido ou que venha a ser inventado, de o divulgar através de repositórios científicos e de admitir a sua cópia e distribuição com objetivos educacionais ou de investigação, não comerciais, desde que seja dado crédito ao autor e editor.

## **Agradecimentos**

Aos meus pais, um agradecimento especial por me acompanharem e auxiliarem em todo o meu percurso académico, tentando sempre que nada me faltasse.

Às minhas irmãs e familiares mais próximos, um grande obrigado por me darem alento e força para encerrar esta etapa da minha vida, que me abrirá novas portas para o futuro.

Aos meus amigos, sejam eles do secundário ou colegas de curso, um grande obrigado pelo companheirismo. Um agradecimento especial às minhas colegas de casa pela segunda família que juntas fundámos, pelos momentos felizes e momentos menos felizes, pelos risos e choros, pelos convívios e discussões.

Agradeço também às minhas afilhadas de praxe, que a partir do momento em que entraram na minha vida académica, permaneceram ao meu lado, motivando-me sempre para ser mais e melhor.

À equipa da Farmácia Carvalho e do Centro Hospitalar Universitário do Algarve – Unidade de Portimão, um especial obrigado pela motivação e ensinamentos da profissão.

Por fim, mas não menos importante, um obrigado à minha orientadora, Professora Doutora Ana Isabel Serralheiro, por ter aceite embarcar comigo neste último desafio e pelos seus conselhos, correções e motivação.

## Resumo

A enxaqueca é uma doença neurovascular e multifatorial incapacitante, com uma prevalência mundial de cerca de 11,6%, afetando tanto adultos, como adolescentes e crianças. O seu impacto no quotidiano dos doentes é bastante significativo, impedindo-os por vezes de realizar as suas tarefas diárias. Desta forma, esta patologia está frequentemente associada ao absentismo laboral e escolar. Por outro lado, é também responsável por custos elevados na área da saúde.

A grande problemática em torno da enxaqueca prende-se não só com a desvalorização desta doença por parte de alguns profissionais de saúde, mas também com a falta de eficácia e segurança das terapêuticas atualmente instituídas para a sua profilaxia e tratamento sintomático. As terapêuticas convencionais são, na sua maioria, inespecíficas e acarretam um número elevado de contraindicações e efeitos adversos, o que dificulta a escolha de um regime terapêutico adequado e, como consequência, conduz ao abandono da terapêutica. Por outro lado, algumas opções terapêuticas, nomeadamente os triptanos, podem ainda conduzir a um quadro crónico e refratário, se utilizadas de forma regular e prolongada.

As limitações das terapêuticas atualmente instituídas prendem-se, sobretudo, com o desconhecimento dos mecanismos fisiopatológicos da enxaqueca. Nos dias de hoje, assume-se que as crises de enxaqueca resultam da ativação do sistema trigémino-vascular, que desencadeia um processo de inflamação neurogénica, com consequente libertação de substâncias vasoativas, como por exemplo, a *calcitonin gene-related peptide* (CGRP). Porém, o evento que está na origem da ativação do sistema trigémino-vascular permanece desconhecido.

O papel destas substâncias vasoativas tem vindo a ser estudado, o que possibilita a identificação de novos alvos terapêuticos, permitindo assim o desenvolvimento de novas opções terapêuticas mais específicas, mais toleráveis e mais seguras. A nível não farmacológico, destaca-se a neuromodulação, com a promessa de diminuir a excitabilidade neuronal, com o menor número de efeitos adversos e interações medicamentosas; a nível farmacológico, destacam-se os fármacos que antagonizam a ação das substâncias vasoativas envolvidas na fisiopatologia da enxaqueca, como por exemplo, os *gepants* e os anticorpos monoclonais anti-CGRP e anti-recetor da CGRP.

Neste contexto, a presente monografia pretende explorar as mais recentes e promissoras inovações terapêuticas no âmbito da enxaqueca, desenvolvidas com base nas últimas descobertas acerca da fisiopatologia desta doença, através de uma revisão bibliográfica.

**Palavras-chave:** enxaqueca; inovações terapêuticas; profilaxia; terapêutica; fisiopatologia.

## **Abstract**

Migraine is a disabling neurovascular and multifactorial disease, with a global prevalence of about 11,6%, affecting not only adults, but also adolescents and children. Its impact in patient's everyday life is quite significant, preventing them to realize their daily activities. Thus, migraine is often associated with laboral and scholar absenteeism. Moreover, it is also responsible for high health costs.

The big problematical question involving migraine is not only related to its health providers' undervaluation, but also to the lack of efficacy and safety of the medicines approved for its prophylaxis and acute treatment. The conventional therapeutics are mostly unspecific and possess a high number of contraindications and adverse effects, which difficults the establishment of an adequate therapy and diminishes the therapeutic compliance. On the other hand, some of these therapeutic options, such as triptans, may lead to a refractory and chronic migraine, if regularly used.

The limitations of the medicines used in prevention and abortive therapies of migraine is especially due to the misunderstanding of the pathophysiological mechanism of migraine. Nowadays, it is thought that the migraine crises result from the trigeminovascular system activation, which leads to neurogenic inflammation, being responsible for the release of vasoactive substances, like the calcitonin gene-related peptide (CGRP). However, the event in the origin of the activation of the trigeminovascular system is still unknown.

The importance of these vasoactive substances is being studied, which enables the identification of new therapeutic targets, which in turn allows the development of new therapeutic options more specific, more tolerable and safer. Non-pharmacologically, the neuromodulation stands out, with the promise of decreasing the neuronal excitability, with the smallest number of adverse effects and drug interactions; in a pharmacological manner, it should be considered the molecules that antagonize the action of the vasoactive substances evolved in the pathophysiology of migraine, such as the gepants and the anti-CGRP receptor and anti-CGRP monoclonal antibodies.

In this context, the present monography pretends to review and explore the most recent and promising emerging therapies to prevent or treat migraines, which are still in development

thanks to the latest discoveries on the pathophysiology of migraine, through a bibliographic review.

**Keywords:** migraine; therapeutic advances; prophylaxis; therapy; pathophysiology.

## Índice de figuras

<b>Figura 6. 1</b> - Representação esquemática da teoria da inflamação neurogénica. A ativação das extremidades nervosas periféricas resulta na libertação de vários neurotransmissores que medeiam o processo inflamatório das meninges.....	25
<b>Figura 6. 2</b> - Representação esquemática das estruturas que compõem o sistema trigémino-vascular.....	28
<b>Figura 6. 3</b> - Possíveis mecanismos de ativação do sistema trigémino-vascular .....	29
<b>Figura 7. 1</b> - Propagação da toxina botulínica A através das fibras nervosas trigeminais e possível mecanismo de atuação da mesma, por possível inibição da libertação de neurotransmissores .....	38
<b>Figura 8. 1</b> - Posicionamento do dispositivo de estimulação supraorbital Cefaly® .....	51
<b>Figura 8. 2</b> - Estimulação não invasiva do nervo vago – gammaCore®.....	53
<b>Figura 8. 3</b> - Estimulação não invasiva do nervo vago – NEMOS® .....	54
<b>Figura 8. 4</b> - Estimulação magnética transcraniana .....	55
<b>Figura 8. 5</b> - Sequência de aminoácidos das formas $\alpha$ e $\beta$ da CGRP humana .....	61
<b>Figura 8. 6</b> - Representação esquemática da estrutura do recetor da CGRP.....	62
<b>Figura 8. 7</b> - Provável mecanismo de atuação da CGRP, a nível central e periférico .....	63
<b>Figura 8. 8</b> - Mecanismo de ação dos anticorpos monoclonais desenvolvidos no âmbito da enxaqueca.....	69

## Índice de tabelas

<b>Tabela 1. 1</b> - Principais diferenças entre os tipos de cefaleia mais comuns.....	1
<b>Tabela 2. 1</b> - Principais diferenças entre a sintomatologia da enxaqueca sem aura e da enxaqueca com aura .....	6
<b>Tabela 4. 1</b> - Classificação hierárquica das 5 principais doenças causadoras de morbilidade nas mulheres, por faixa etária, no ano de 2016, em Portugal .....	17
<b>Tabela 4. 2</b> - Classificação hierárquica das 5 principais doenças causadoras de morbilidade nos homens, por faixa etária, no ano de 2016, em Portugal.....	18
<b>Tabela 7. 1</b> - Antidepressivos usados na profilaxia das crises agudas de enxaqueca.....	34
<b>Tabela 7. 2</b> - Bloqueadores- $\beta$ atualmente usados na prevenção das crises agudas de enxaqueca .....	35
<b>Tabela 7. 3</b> - Antiepiléticos e anticonvulsivantes atualmente utilizados na profilaxia da enxaqueca .....	36
<b>Tabela 7. 4</b> - Anti-inflamatórios e analgésicos atualmente utilizados na terapêutica sintomática das crises agudas de enxaqueca.....	40
<b>Tabela 7. 5</b> - Triptanos atualmente utilizados na terapêutica sintomática da enxaqueca .....	42
<b>Tabela 7. 6</b> - Antieméticos utilizados como adjuvantes terapêuticos nas crises agudas de enxaqueca .....	44
<b>Tabela 8. 1</b> - Técnicas de neuromodulação em estudo para o tratamento profilático e sintomático da enxaqueca e respetivos mecanismos de ação propostos e indicações terapêuticas .....	49
<b>Tabela 8. 2</b> - Características dos “gepants” aprovados para tratamento profilático e/ou sintomático da enxaqueca.....	65
<b>Tabela 8. 3</b> - Características dos anticorpos monoclonais aprovados para prevenção e/ou tratamento sintomático das crises agudas de enxaqueca.....	70

## Lista de siglas

**5-HT** – 5-Hidroxitriptamina

**AINE** – Anti-inflamatório não esteroide

**ATP** – Adenosina-trifosfato

**AVC** – Acidente vascular cerebral

**BEC** – Bloqueador da entrada de cálcio

**CGRP** – *Calcitonin gene-related peptide*

**CIC** – Classificação internacional de cefaleias

**CYP450** – Citocromo P450

**EHF** – Enxaqueca hemiplégica familiar

**EMA** – Agência europeia do medicamento (do inglês *European Medicines Agency*)

**EUA** – Estados Unidos da América

**FDA** – *Food and Drug Administration*

**GBD** – *Global burden of disease, injuries and risk factors*

**ICHD-3** – *International classification of headaches (3<sup>rd</sup> Edition)*

**IgG** – Imunoglobulina G

**OMS** – Organização mundial de saúde

**PAC<sub>1</sub>** – Recetor do PACAP-38

**PACAP-38** – *Pituitary adenylate cyclase-activating peptide* com 38 aminoácidos

**RAMP1** – Proteína modificadora da atividade do recetor (do inglês *receptor activity modifying protein*)

**SNC** – Sistema nervoso central

**SNP** – Sistema nervoso periférico

**TNF- $\alpha$**  – Fator de necrose tumoral (do inglês *tumor necrosis factor-  $\alpha$* )

## Índice

<b>Agradecimentos .....</b>	<b>i</b>
<b>Resumo .....</b>	<b>ii</b>
<b>Abstract .....</b>	<b>iv</b>
<b>Índice de figuras .....</b>	<b>vi</b>
<b>Índice de tabelas .....</b>	<b>vii</b>
<b>Lista de siglas.....</b>	<b>viii</b>
<b>1. Introdução.....</b>	<b>1</b>
<b>2. Classificação internacional da enxaqueca.....</b>	<b>4</b>
2.1. Tipos de enxaqueca .....	5
2.1.1. Enxaqueca sem aura .....	5
2.1.2. Enxaqueca com aura.....	5
2.1.2.1. Enxaqueca com aura típica .....	7
2.1.2.2. Enxaqueca com aura do tronco cerebral .....	7
2.1.2.3. Enxaqueca hemipléctica.....	8
2.1.2.4. Enxaqueca retiniana .....	9
2.1.2.5. Enxaqueca crónica .....	9
<b>3. Critérios de diagnóstico da enxaqueca .....</b>	<b>10</b>
3.1. Critérios de diagnóstico da enxaqueca sem aura .....	11
3.2. Critérios de diagnóstico da enxaqueca com aura.....	12
3.3. Critérios de diagnóstico da enxaqueca crónica.....	13
<b>4. Epidemiologia da enxaqueca .....</b>	<b>14</b>
4.1. Visão global.....	14
4.2. A realidade europeia.....	16
4.3. A realidade portuguesa .....	17
<b>5. A enxaqueca – Um problema de saúde pública .....</b>	<b>19</b>
<b>6. Fisiopatologia da enxaqueca.....</b>	<b>21</b>
6.1. Fases da enxaqueca.....	21

6.1.1. Pródromo .....	21
6.1.2. Cefaleia.....	22
6.1.3. Posdromo.....	23
6.1.4. Aura .....	23
6.2. Mecanismos fisiopatológicos da enxaqueca.....	24
6.2.1. Teoria da sensibilização periférica e central .....	26
6.2.1.1. O papel do sistema trigémino-vascular na fisiopatologia da enxaqueca ...	28
6.2.1.2. O fenómeno da depressão cortical alastrante .....	30
6.2.1.3. O papel da genética na fisiopatologia da enxaqueca .....	31
<b>7. Terapêutica convencional da enxaqueca .....</b>	<b>32</b>
7.1. Terapêutica profilática.....	32
7.1.1. Terapêutica não farmacológica .....	33
7.1.2. Terapêutica farmacológica .....	33
a. Antidepressivos .....	34
b. Bloqueadores- $\beta$ .....	35
c. Antiepiléticos e Anticonvulsivantes .....	36
d. Bloqueadores da entrada de cálcio (BECs).....	37
e. Toxina botulínica A .....	37
7.2. Terapêutica sintomática das crises agudas de enxaqueca.....	39
7.2.1. Terapêutica farmacológica .....	39
a. Anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) .....	40
b. Triptanos .....	41
c. Antieméticos .....	43
7.3. Limitações da terapêutica .....	45
<b>8. Inovações terapêuticas no âmbito da enxaqueca .....</b>	<b>46</b>
8.1. Inovações na terapêutica não farmacológica .....	47
8.1.1. Neuromodulação ou Neuroestimulação .....	47
8.1.1.1. Métodos de neuromodulação não invasivos .....	50
a. Estimulação transcutânea supraorbital .....	51
b. Estimulação não invasiva do nervo vago .....	52
c. Estimulação magnética transcraniana.....	55

d. Estimulação elétrica transcraniana direta .....	56
e. Estimulação vestibular calórica .....	57
f. Estimulação elétrica percutânea do mastoide .....	57
8.1.1.2. Métodos de neuromodulação invasivos .....	58
i. Vantagens da neuromodulação .....	58
ii. Desvantagens da neuromodulação .....	59
8.2. Inovações na terapêutica farmacológica.....	60
8.2.1. A CGRP e o seu recetor como alvos terapêuticos .....	60
8.2.1.1. Fármacos que antagonizam a ação da CGRP.....	63
a. “Gepants” .....	63
Ubrogепant .....	65
Rimegepant.....	66
Atogepant .....	67
Vazegepant .....	67
i. Precauções e contraindicações do uso de <i>gepants</i> .....	68
ii. Vantagens do uso de <i>gepants</i> .....	68
iii. Limitações do uso de <i>gepants</i> .....	68
b. Anticorpos monoclonais anti-CGRP e anti-recetor da CGRP.....	69
Erenumab.....	71
Fremanezumab .....	72
Galcanezumab .....	72
Eptinezumab .....	73
i. Vantagens do uso de anticorpos monoclonais anti-CGRP .....	74
ii. Limitações do uso de anticorpos monoclonais .....	75
8.2.2. Fármacos serotoninérgicos - “Ditans” .....	75
8.2.3. Fármacos que antagonizam a ação do PACAP-38 .....	76
<b>9. Conclusão .....</b>	<b>78</b>
<b>Referências bibliográficas.....</b>	<b>80</b>

## 1. Introdução

As cefaleias são queixas muito comuns na população, afetando cerca de metade da população adulta mundial (Puledda e Goadsby, 2017; Katsarava *et al.*, 2018; Martins, Sousa e Monteiro, 2018; Bifulco *et al.*, 2020). Em Portugal, grande parte dos doentes observados em consulta de Cefaleias e de Neurologia apresenta quadros de cefaleia de caráter crónico, de entre as quais se destacam a enxaqueca crónica, a cefaleia do tipo tensão crónica e a cefaleia por uso excessivo de medicamentos (**Tabela 1.1**) (Martins, Sousa e Monteiro, 2018).

**Tabela 1. 1 - Principais diferenças entre os tipos de cefaleia mais comuns (Sociedade Portuguesa de Neurologia, 2018).**

	<b>Enxaqueca crónica</b>	<b>Cefaleia do tipo tensão</b>	<b>Cefaleia por uso excessivo de medicamentos</b>
<b>Tipo de cefaleia</b>	Primária	Primária	Secundária
<b>Causas</b>	Desconhecida	Desconhecida	Uso abusivo de medicação destinada a tratar a sintomatologia das crises agudas por um período superior a 3 meses
<b>Características da cefaleia</b>	Unilateral, pulsátil e de intensidade moderada a grave, podendo estar associada a náuseas, vômitos, fotofobia, fonofobia e/ou sintomas de aura	Bilateral, sensação de aperto/pressão e de intensidade leve a moderada, podendo estar associada a fotofobia, náuseas e/ou fonofobia	Pode apresentar características da enxaqueca ou da cefaleia do tipo tensão, que tendem a regredir após suspensão da medicação
<b>Fatores agravantes</b>	Atividade física, luz, ruído e odores	Luz, ruído e odores	

A revisão da literatura mostra que, de entre as patologias do foro neurológico que provocam maior incapacidade, a enxaqueca é a mais comum, com uma prevalência de 11,6% a nível mundial (Chan, Wei e Goadsby, 2019). Esta é definida como uma cefaleia primária e incapacitante (Sociedade Portuguesa de Neurologia, 2018).

Muitas das vezes, a enxaqueca não é convenientemente diagnosticada nem tratada (World Health Organization, 2016; Katsarava *et al.*, 2018). Esta situação verifica-se tanto nos países com recursos limitados, como também na Europa e América do Norte e é, geralmente, responsável pelo seu agravamento gradual, originando crises de enxaqueca cada vez mais frequentes e duradouras (Katsarava *et al.*, 2018; Martins, Sousa e Monteiro, 2018; Filippi e Messina, 2020). Consequentemente, a excitabilidade do sistema nervoso central (SNC) aumenta de forma progressiva, o que significa que a resposta do SNC aos estímulos, incluindo os não nociceptivos, torna-se gradualmente mais intensa, à medida que a doença adquire um carácter crónico e se torna refratária ao tratamento (Martins, Sousa e Monteiro, 2018).

A enxaqueca é, portanto, uma patologia neurológica complexa (Maasumi, Michael e Rapoport, 2018; Chan, Wei e Goadsby, 2019; Wattiez, Sowers e Russo, 2020). A sua primeira descrição data de 1882, por Galezowski, mas a sua importância para a saúde pública só veio a ser reconhecida no ano de 2000 (Stovner *et al.*, 2018).

Nos dias de hoje, a fisiopatologia da enxaqueca não é, ainda, bem conhecida (Dussor, 2019; Monteiro, 2019; Filippi e Messina, 2020). Uma das ferramentas mais importantes para a sua compreensão é a imagiologia do cérebro, através da qual é possível avaliar o envolvimento das suas estruturas no mecanismo fisiopatológico da enxaqueca (Filippi e Messina, 2020). Porém, não estão envolvidos apenas fenómenos neurológicos, mas também vasculares e genéticos (Charles, 2018).

Atualmente, esta patologia constitui ainda um desafio, quer a nível clínico, quer a nível terapêutico (Martins, Sousa e Monteiro, 2018). O conhecimento incompleto do mecanismo fisiopatológico da enxaqueca dificulta o desenvolvimento de uma terapêutica adequada (Dussor, 2019). A profilaxia e o tratamento de crises agudas atualmente instituídos não são específicos, expondo os doentes aos efeitos adversos das classes farmacoterapêuticas utilizadas, como sejam os triptanos, os anti-inflamatórios não esteroides (AINEs), os bloqueadores- $\beta$ , os bloqueadores da entrada de cálcio (BECs), os antidepressivos e os antiepiléticos, entre outras (Puledda e Goadsby, 2017). Verifica-se que, em média, a eficácia das terapêuticas profiláticas

não ultrapassa os 50% e que os seus efeitos adversos não são, por vezes, tolerados pelos doentes (Coppola *et al.*, 2016).

Posto isto, a presente monografia tem como principal objetivo rever as terapêuticas farmacológicas e não farmacológicas emergentes para a profilaxia e tratamento das crises agudas da enxaqueca, que têm vindo a ser desenvolvidas com base nas descobertas mais recentes acerca dos seus mecanismos fisiopatológicos. São exemplo destas inovações a neuromodulação e o desenvolvimento de anticorpos monoclonais.

A informação que consta da presente monografia foi sistematizada com base numa revisão bibliográfica da literatura atualmente disponível, recorrendo aos motores de busca *ISI Web of Science* e *PubMed*, utilizando como palavras-chave: “*migraine*”, “*therapeutic advances*”, “*prophylaxis*”, “*therapy*” e “*pathophysiology*”.

A pesquisa referida foi efetuada no período de fevereiro a setembro do presente ano.

## 2. Classificação internacional da enxaqueca

A enxaqueca é uma doença neurovascular complexa que se caracteriza pela ocorrência frequente de crises de cefaleia de intensidade moderada a severa, associadas a sintomas neurológicos e autonómicos reversíveis, que incluem fotofobia, fonofobia, alodínia cutânea, osmofobia, diarreia, náuseas e vômitos, entre outros (Dodick, 2018b; Sociedade Portuguesa de Neurologia, 2018; Rainero *et al.*, 2020; Wattiez, Sowers e Russo, 2020). Alguns doentes experienciam ainda tonturas, vertigens, zumbidos e algum comprometimento da função cognitiva (Dodick, 2018b).

Segundo a Classificação Internacional de Cefaleias (CIC), traduzida pela Sociedade Portuguesa de Neurologia (2018) a partir da terceira edição da *International Classification of Headache Disorders* (ICHD-3), a enxaqueca é definida como uma “*cefaleia primária, comum e incapacitante*”. Deste modo, a enxaqueca constitui, por si só, um problema de saúde e não uma consequência de outros (Sociedade Portuguesa de Cefaleias, 2019).

Esta patologia pode manifestar-se de duas formas, que se distinguem pela presença ou ausência de aura (Sociedade Portuguesa de Neurologia, 2018; Ramussen *et al.*, 2020). Esta é um fenómeno que ocorre em cerca de um terço dos doentes afetados pela enxaqueca, correspondendo a um conjunto de distúrbios neurológicos totalmente reversíveis que, geralmente, surgem antes ou durante a cefaleia, sendo a sua duração inferior a uma hora, normalmente 20 a 30 minutos (Obrenovitch e Dreier, s.d.; Sociedade Portuguesa de Neurologia, 2018; Qubty e Patniyot, 2020; Rainero *et al.*, 2020).

A enxaqueca é, por si só, uma doença crónica (Dodick *et al.*, 2019). Porém, pode ser considerada a existência de dois quadros clínicos da doença: episódico ou crónico. A forma episódica desta doença verifica-se quando o número de dias com cefaleia é inferior ou igual a 14 dias por mês (Dodick, 2018a; Chan, Wei e Goadsby 2019). A forma crónica é descrita na **secção 2.1.2.5**.

## **2.1. Tipos de enxaqueca**

### **2.1.1. Enxaqueca sem aura**

A enxaqueca sem aura é um tipo de enxaqueca que se caracteriza pela ocorrência frequente de cefaleia com uma duração de 4 a 72 horas e com características específicas: é unilateral e pulsátil, com intensidade moderada ou grave e agrava-se com a atividade física diária (Sociedade Portuguesa de Neurologia, 2018). A cefaleia é, nestes casos, acompanhada por náuseas e/ou fotofobia e fonofobia (Sociedade Portuguesa de Neurologia, 2018; Ramussen *et al.*, 2020).

### **2.1.2. Enxaqueca com aura**

A enxaqueca com aura manifesta-se pela presença de sintomas neurológicos focais totalmente reversíveis, com uma duração de 5 a 60 minutos, que se desenvolvem de forma gradual (Dodick, 2018a; Vgontzas e Burch, 2018; Sociedade Portuguesa de Neurologia, 2018). Os sintomas mais comuns ocorrem a nível visual (perda de visão, visão em túnel e cintilações, entre outros), podendo também surgir sintomas sensitivos, como por exemplo, sensação de picada ou formigueiro, e outros sintomas ligados ao SNC (Obrenovitch e Dreier, s.d.; American Migraine Foundation, 2017; Vgontzas e Burch, 2018; Dodick, 2018a; Sociedade Portuguesa de Neurologia, 2018; Yemisci e Eikermann-Haerter, 2019; Rainero *et al.*, 2020).

Os sintomas de aura podem preceder ou acompanhar a cefaleia, podendo inclusivamente estar presentes mesmo na sua ausência (Dodick, 2018a; Sociedade Portuguesa de Neurologia, 2018; Vgontzas e Burch, 2018; Burch, 2019; Yemisci e Eikermann-Haerter, 2019). Geralmente, surgem uma hora antes da cefaleia e ocorrem de forma sequencial, isto é, primeiro surge um sintoma de aura, normalmente visual, e posteriormente surgem os outros (Sociedade Portuguesa de Neurologia, 2018; Forrozan e Cutrer, 2019; Yemisci e Eikermann-Haerter, 2019).

Nas situações em que a aura é acompanhada por uma cefaleia, esta pode apresentar características diferentes de uma cefaleia de enxaqueca sem aura (**Tabela 2. 1**) (Sociedade Portuguesa de Neurologia, 2018). No entanto, deve ser incluída no diagnóstico de enxaqueca, devido à presença de aura (Sociedade Portuguesa de Neurologia, 2018).

**Tabela 2. 1 - Principais diferenças entre a sintomatologia da enxaqueca sem aura e da enxaqueca com aura (Sociedade Portuguesa de Neurologia, 2018).**

Características	Enxaqueca sem aura	Enxaqueca com aura
<b>Cefaleia</b>	✓	✓/✗
<b>Cefaleia unilateral</b>	✓	✓/✗
<b>Cefaleia pulsátil</b>	✓	✓/✗
<b>Sintomas neurológicos transitórios</b>	✗	✓
<b>Cefaleia acompanhada de náuseas, fotofobia e/ou fonofobia</b>	✓	✓/✗

✓ - Sempre presente

✗ - Ausente

✓/✗ - Pode estar presente ou não

Segundo a Sociedade Portuguesa de Neurologia (2018), a enxaqueca com aura subdivide-se em:

- i. Enxaqueca com aura típica:
  - a. Aura típica com cefaleia;
  - b. Aura típica sem cefaleia.
- ii. Enxaqueca com aura do tronco cerebral;
- iii. Enxaqueca hemiplégica:
  - a. Enxaqueca hemiplégica familiar (EHF);
    - i. Enxaqueca hemiplégica familiar tipo 1 (EHF-1);
    - ii. Enxaqueca hemiplégica familiar tipo 2 (EHF-2);
    - iii. Enxaqueca hemiplégica familiar tipo 3 (EHF-3);
  - b. Enxaqueca hemiplégica esporádica.
- iv. Enxaqueca retiniana;

- v. Enxaqueca crónica;
- vi. Enxaqueca provável.

### **2.1.2.1. Enxaqueca com aura típica**

A enxaqueca com aura típica é um subtipo de enxaqueca, no qual a aura é caracterizada por sintomas visuais e/ou sensitivos, podendo incluir também alterações da fala/linguagem (Sociedade Portuguesa de Neurologia, 2018).

Os sintomas de aura desenvolvem-se gradualmente num espaço de tempo inferior a uma hora, geralmente entre 5 a 20 minutos (Sociedade Portuguesa de Neurologia, 2018; Foxhall, 2019; Vries, Villalón e MaassenVanDenBrink, 2020).

A enxaqueca com aura típica pode ocorrer com ou sem cefaleia, sendo distinguidos dois cenários possíveis: a aura típica com cefaleia e a aura típica sem cefaleia (Sociedade Portuguesa de Neurologia, 2018). A primeira é uma enxaqueca em que a aura é acompanhada ou seguida por uma cefaleia, que pode ter ou não características de enxaqueca, geralmente com uma duração de 60 minutos (Sociedade Portuguesa de Neurologia, 2018). Já a aura típica sem cefaleia é uma enxaqueca com aura típica, em que a aura não é seguida nem acompanhada por uma cefaleia (Sociedade Portuguesa de Neurologia, 2018).

### **2.1.2.2. Enxaqueca com aura do tronco cerebral**

A enxaqueca com aura do tronco cerebral, como o nome indica, é um subtipo de enxaqueca que, para além dos sintomas de aura típica, apresenta também sintomas com origem no tronco cerebral (disartria, vertigens, zumbidos, hipoacusia, diplopia, ataxia não atribuível a défice sensitivo e diminuição do nível de consciência), que podem ser acompanhados por ansiedade e hiperventilação. Porém, não se verificam alterações motoras, nem retinianas (Sociedade Portuguesa de Neurologia, 2018).

### 2.1.2.3. Enxaqueca hemiplégica

A enxaqueca hemiplégica é um subtipo de enxaqueca com aura visual, sensitiva e motora, sendo que, a nível motor, verifica-se uma fraqueza que dura, geralmente, menos de 72 horas (Sociedade Portuguesa de Neurologia, 2018). Todavia, em alguns casos, pode prolongar-se durante semanas (Sociedade Portuguesa de Neurologia, 2018).

A enxaqueca hemiplégica pode apresentar ou não uma componente genética, pelo que pode ser classificada em enxaqueca hemiplégica familiar (EHF) ou em enxaqueca hemiplégica esporádica, respetivamente (Sociedade Portuguesa de Neurologia, 2018).

A EHF é um subtipo raro e severo de enxaqueca que, na maioria dos casos, segue o mecanismo clássico de transmissão mendeliana, com um carácter hereditário dominante, pelo que o doente tem, pelo menos, um familiar de primeiro ou segundo grau com diagnóstico da doença (Dodick, 2018a; Sociedade Portuguesa de Neurologia, 2018; Benemei e Dussor, 2019; Yemisci e Eikermann-Haerter, 2019; Rainero *et al.*, 2020; Ramussen *et al.*, 2020). Segundo o relatório da *Orphanet* (2019), a sua prevalência na Europa é de 10 por cada 100 000 habitantes.

A enxaqueca hemiplégica esporádica apresenta as mesmas características da EHF, porém o doente não possui nenhum familiar em primeiro ou segundo grau que seja portador da doença (Sociedade Portuguesa de Neurologia, 2018)

A EHF pode ser subdividida em três tipos, de acordo com o gene em que ocorrem as mutações que podem estar associadas à situação clínica do doente: EHF-1, EHF-2 e EHF-3 (Sociedade Portuguesa de Neurologia, 2018). Para todas elas, as mutações ocorrem em genes que codificam para proteínas envolvidas no controlo da disponibilidade do glutamato durante a sinapse, aumentando deste modo a excitabilidade dos neurónios (Dodick, 2018a).

Na EHF-1, ocorrem mutações *gain-of-function* a nível do gene que codifica para a subunidade  $\alpha 1$  de um canal de cálcio existente nos neurónios (CACNA1A), localizado no cromossoma 19 (Dodick, 2018a; Dodick, 2018b; Sociedade Portuguesa de Neurologia, 2018; Yemisci e Eikermann-Haerter, 2019).

Na EHF-2, ocorrem mutações no gene que codifica para a subunidade  $\alpha 2$  da bomba sódio/potássio-ATPase (ATP1A2), expressa nas células da glia e que medeia o *uptake* de glutamato na fenda sináptica, estando este gene localizado no cromossoma 1 (Dodick, 2018a; Sociedade Portuguesa de Neurologia, 2018; Yemisci e Eikermann-Haerter, 2019).

Na EHF-3, ocorrem mutações *loss-of-function* no gene que codifica para a subunidade  $\alpha 1$  dos canais de sódio localizados nos neurónios de associação inibitórios (SCN1A), estando este gene localizado no cromossoma 2 (Dodick, 2018a; Dodick, 2018b; Sociedade Portuguesa de Neurologia, 2018).

#### **2.1.2.4. Enxaqueca retiniana**

A enxaqueca retiniana caracteriza-se pela ocorrência frequente de perturbações visuais monoculares reversíveis, tais como cintilações, escotomas ou amaurose, que se fazem acompanhar por cefaleia (Sociedade Portuguesa de Neurologia, 2018).

#### **2.1.2.5. Enxaqueca crónica**

A enxaqueca crónica é um subtipo de enxaqueca que se caracteriza pela ocorrência de crises mensais frequentes por, pelo menos, 15 dias, durante um período mínimo de 3 meses, e em que, pelo menos, 8 dias por mês as cefaleias apresentam características típicas da enxaqueca (Martins, Sousa e Monteiro, 2018; Sociedade Portuguesa de Neurologia, 2018; Filippi e Messina, 2020). Geralmente, esta patologia começa por manifestar-se através de crises que duram até 72 horas, alternando com períodos assintomáticos (Sociedade Portuguesa de Neurologia, 2018).

A enxaqueca crónica resulta da evolução gradual de um quadro episódico de enxaqueca para um quadro crónico, segundo um processo designado por transformação, no qual se verifica um aumento progressivo da frequência das crises agudas ao longo de meses ou anos e o desaparecimento dos períodos assintomáticos (Martins, Sousa e Monteiro, 2018; Rainero *et al.*, 2020).

### 3. Critérios de diagnóstico da enxaqueca

O diagnóstico da enxaqueca assenta essencialmente na história clínica e exame físico do doente, sendo o exame neurológico por ressonância magnética o método de diagnóstico mais apropriado (CUF, 2015; Burch, 2019; Sociedade Portuguesa de Cefaleias, 2019).

Como referido na **secção 2.1.2.5**, a enxaqueca desenvolve-se com o passar do tempo (Martins, Sousa e Monteiro, 2018). À medida que a doença progride, verifica-se uma diminuição gradual dos períodos assintomáticos, passando a cefaleia a ser uma presença quase constante na vida do doente (Martins, Sousa e Monteiro, 2018). Simultaneamente, as crises vão gradualmente perdendo os traços distintivos da enxaqueca, o que pode levá-la a ser confundida com uma cefaleia de tipo tensão, dificultando assim o seu diagnóstico (Martins, Sousa e Monteiro, 2018; Su e Yu, 2018; Burch, 2019). Para garantir uma melhor avaliação, o doente deve elaborar um “diário da enxaqueca”, onde regista todas as crises que tem e a sintomatologia que apresenta em cada uma delas (Sociedade Portuguesa de Neurologia, 2018; Sociedade Portuguesa de Cefaleias, 2019).

De modo a facilitar o diagnóstico diferencial da enxaqueca e de outras cefaleias, a ICHD-3 estabelece os critérios de diagnóstico para cada uma das patologias e respetivos subtipos (Sociedade Portuguesa de Neurologia, 2018).

Na presente monografia, são apenas salientados os critérios referentes à enxaqueca sem aura, enxaqueca com aura e enxaqueca crónica, uma vez que estas constituem o principal foco da revisão bibliográfica.

### **3.1. Critérios de diagnóstico da enxaqueca sem aura**

Segundo a Sociedade Portuguesa de Neurologia (2018), está-se perante um quadro de enxaqueca sem aura quando se verifica a presença de:

- 1) Cefaleia não tratada ou tratada sem sucesso, com duração entre 4 a 72 horas;
- 2) Cefaleia com, pelo menos, duas das seguintes características:
  - a. Localização unilateral;
  - b. Pulsatilidade;
  - c. Intensidade moderada ou grave;
  - d. Agravamento com a atividade física quotidiana.
- 3) Outros sintomas que acompanham a cefaleia, nomeadamente:
  - a. Náuseas e/ou vómitos;
  - b. Fotofobia e fonofobia.
- 4) Situação que não corresponda a outro diagnóstico da ICHD-3.

No que diz respeito à frequência das crises, o diagnóstico de enxaqueca sem aura só pode ser efetuado caso o doente reporte, pelo menos, cinco crises com as características acima mencionadas (Sociedade Portuguesa de Neurologia, 2018).

Os critérios de diagnóstico apresentados são referentes a adultos. Porém, a enxaqueca é também uma patologia comum em crianças e adolescentes (Tepper, 2017). Para esta população específica, alguns dos critérios de diagnóstico são diferentes, sobretudo no que diz respeito à duração das crises, que pode variar entre 2 a 72 horas, e às características da cefaleia, que é, normalmente, bilateral e frontotemporal (Sociedade Portuguesa de Neurologia, 2018).

### **3.2. Critérios de diagnóstico da enxaqueca com aura**

O diagnóstico de enxaqueca com aura deve ser evitado na presença de qualquer dúvida, de forma a evitar as complicações cardiovasculares inerentes ao tratamento (Burch, 2019). Posto isto, de acordo com a Sociedade Portuguesa de Neurologia (2018), o diagnóstico de enxaqueca com aura apenas pode ser realizado quando se verificarem as seguintes condições:

- 1) Presença de um ou mais sintomas de aura;
- 2) Presença de, pelo menos, três das seguintes características:
  - a) Um sintoma de aura que se agrava gradualmente em 5 ou mais minutos;
  - b) Ocorrência de, pelo menos, 2 sintomas de aura sucessivos;
  - c) Um sintoma de aura com duração entre 5 e 60 minutos;
  - d) Pelo menos um dos sintomas de aura é unilateral.

Por vezes, os sintomas de aura, sobretudo os de aura visual e sensorial, podem ser confundidos com eventos isquémicos, uma vez que mimetizam os sintomas destes últimos (Otlivanchik e Liberman, 2019). No entanto, existem algumas características que permitem diferenciá-los: os sintomas de aura propagam-se lentamente por uma parte do corpo ou pelo campo visual, surgindo primeiro os sintomas positivos (pequenos distúrbios visuais), seguidos dos sintomas negativos (como por exemplo, a perda parcial ou total da acuidade visual), ocorrendo durante 20 a 60 minutos, enquanto que os sintomas de eventos isquémicos evoluem de forma mais abrupta e rápida, não se observando uma evolução sequencial (Foroozan e Cutrer, 2019; Otlivanchik e Liberman, 2019). Por outro lado, os sintomas de aura são totalmente reversíveis, o que não acontece com os eventos isquémicos (Foroozan e Cutrer, 2019).

### 3.3. Critérios de diagnóstico da enxaqueca crónica

A enxaqueca crónica requer critérios de diagnóstico distintos da enxaqueca sem aura e da enxaqueca com aura, uma vez que se torna impossível diferenciar episódios individuais em doentes cuja frequência de cefaleias é muito elevada ou contínua (Sociedade Portuguesa de Neurologia, 2018). Desta forma, a ICHD-3 define os seguintes critérios para o diagnóstico da enxaqueca crónica:

- 1) Mais de 15 episódios de cefaleia com características compatíveis com uma cefaleia de tipo tensão e/ou com uma enxaqueca por mais de 3 meses;
- 2) O doente tem, pelo menos, cinco episódios de enxaqueca sem aura e/ou de enxaqueca com aura;
- 3) Num período de 3 meses, o doente tem, pelo menos, oito crises mensais com sintomatologia associada a enxaqueca sem aura e/ou a enxaqueca com aura, que apenas é aliviada com a toma de triptanos ou derivados de ergotamina.
- 4) A situação clínica não é melhor descrita por outro diagnóstico da ICHD-3.

Em cerca de 50% dos casos, o doente é erroneamente diagnosticado com enxaqueca crónica, quando na verdade se trata de uma cefaleia por uso excessivo de medicação. Nestas situações, após suspensão da medicação, o quadro clínico aparentemente crónico retorna a um quadro episódico geralmente num prazo de 2 meses (Sociedade Portuguesa de Neurologia, 2018).

## 4. Epidemiologia da enxaqueca

### 4.1. Visão global

Nos países desenvolvidos, as cefaleias são patologias muito comuns, constituindo uma das cinco principais razões que levam os indivíduos a se dirigirem às Urgências Médicas (Wattiez, Sowers e Russo, 2020; World Health Organization, 2020). O tipo de cefaleia mais prevalente é a cefaleia de tipo tensão, que afeta mais de um terço da população masculina e mais de metade da população feminina (World Health Organization, 2020). Também a enxaqueca tem uma elevada prevalência, correspondendo à sexta doença mais prevalente, afetando mundialmente, pelo menos, um em cada sete adultos, sendo a enxaqueca sem aura o tipo mais comum, com uma prevalência de 80% dos doentes afetados por enxaqueca (Foxhall, 2019; Spindler e Ryan, 2020; World Health Organization, 2020). Relativamente a outras doenças do foro neurológico, a enxaqueca é a mais prevalente (Monteiro, 2019).

Em 2000, quando foi introduzida pela primeira vez no estudo *Global Burden of Disease, Injuries and Risk Factors* (GBD), realizado pela Organização Mundial de Saúde (OMS), tendo por objetivo avaliar não só as taxas de mortalidade, mas também os resultados negativos em saúde não letais, a enxaqueca foi classificada como a 19.<sup>a</sup> causa de incapacidade a nível mundial (Stovner *et al.*, 2018). Já em 2013, segundo os dados do mesmo estudo realizado nesse ano, a enxaqueca constituía já a sexta causa do maior número de anos vividos com incapacidade (American Migraine Foundation, 2016); e em 2016, a enxaqueca foi apontada como sendo a causa principal, para a faixa etária dos 15 aos 49 anos (Vo *et al.*, 2018).

A prevalência da enxaqueca é maior na faixa etária produtiva, afetando sobretudo os indivíduos com idades compreendidas entre os 25 e os 55 anos, particularmente entre os 35 e os 45 anos (Puleda e Goadsby, 2017; Dodick, 2018b; Vo *et al.*, 2018; Edvinsson, Haanes e Warfvinge, 2019; World Health Organization, 2020).

Quanto à prevalência da enxaqueca por sexo, esta é cerca de três vezes superior no sexo feminino, comparativamente ao sexo masculino, o que pode ser explicado por fenómenos de natureza hormonal (Goadsby *et al.*, 2017; Maasumi *et al.*, 2018; World Health Organization, 2020; Rainero *et al.*, 2020; Spindler e Ryan, 2020). Nos países ocidentais, a sua prevalência geral média é de aproximadamente 12%, ao passo que a prevalência por sexo é de 18% e 6% para a população feminina e masculina, respetivamente (Rainero *et al.*, 2020).

O aparecimento dos primeiros episódios de enxaqueca e a sua duração variam consideravelmente entre indivíduos e entre crises (Rainero *et al.*, 2020). Em cerca de metade dos doentes, os primeiros episódios de enxaqueca surgem antes dos 20 anos de idade, durante a puberdade, logo após a menarca (no caso das mulheres) ou ainda durante a infância (Dodick, 2018b; Vo *et al.*, 2018; Sociedade Portuguesa de Cefaleias, 2019). Esta patologia afeta cerca de 10% dos jovens entre os 5 e os 18 anos (Dodick, 2018b). Contrariamente à prevalência global, nesta faixa etária, sobretudo até aos 13 anos, a prevalência da enxaqueca é ligeiramente maior na população masculina, do que na população feminina (Dodick, 2018b). A partir dos 55 anos, verifica-se uma diminuição das crises (Dodick, 2018b).

No que diz respeito ao quadro clínico manifestado, os doentes apresentam, maioritariamente, um quadro episódico da patologia (Edvinsson, Haanes e Warfvinge, 2019). Porém, a cada ano, verifica-se que cerca de 3% dos indivíduos que sofrem de enxaqueca evoluem gradualmente de um quadro episódico para um quadro crónico da patologia (May e Schulte, 2016; Martins, Sousa e Monteiro, 2018; Su e Yu, 2018; Filippi e Messina, 2020; Rainero *et al.*, 2020). Na maioria das situações, a transformação da enxaqueca resulta de uma administração regular e excessiva de medicamentos usados no tratamento das crises agudas (Filippi e Messina, 2020; Rainero *et al.*, 2020). Contudo, em cerca de 26% dos doentes, o quadro crónico é reversível, retornando à forma episódica da doença após dois anos (May e Schulte, 2016; Su e Yu, 2018; Filippi e Messina, 2020).

Nos países ocidentais, a enxaqueca crónica representa entre 1 a 2% dos casos de enxaqueca, sendo também mais comum na população feminina, sobretudo nas faixas etárias dos 18 aos 29 anos e dos 40 aos 49 anos (May e Schulte, 2016; Edvinsson, Haanes e Warfvinge, 2019; Filippi e Messina, 2020; Rainero *et al.*, 2020). É de notar também que, à medida que o estatuto socioeconómico diminui, a prevalência da enxaqueca crónica aumenta (Foxhall, 2019). No entanto, não é possível ainda estabelecer uma relação causal entre o baixo estatuto socioeconómico e a coexistência de enxaqueca crónica (Foxhall, 2019).

## 4.2. A realidade europeia

A revisão da literatura mostra que cerca de 15% da população europeia é afetada pela enxaqueca (European Migraine & Headache Alliance, 2019).

Segundo um estudo descritivo realizado pela *European Migraine & Headache Alliance*, a fim de analisar a frequência e impacto da enxaqueca na vida laboral, foram recolhidos dados de sete países da União Europeia (Espanha, Itália, França, Portugal, Irlanda, Reino Unido e Alemanha) através de um questionário composto por 31 questões, que incluíam a caracterização sociodemográfica dos participantes (idade, sexo, nível de educação, nível de apoio, país de residência, área de residência e aglomerado populacional da localidade), a respetiva profissão, o tipo de enxaqueca que os afeta, a frequência das crises, os cuidados de saúde (profissional de saúde consultado, profilaxia e tratamento das crises agudas) e o apoio prestado no seu local de trabalho (Herrero, Iniguez de la Torre e Garcia, 2020). De acordo com os dados publicados por Herrero, Iniguez de la Torre e Garcia (2020), a maioria dos participantes pertence ao sexo feminino (89,98%), sendo que 42,97% tem idade compreendida entre os 21 e os 40 anos, 69,05% apresenta um nível de educação superior e cerca de 68,63% reside numa área citadina. Dos 3 340 indivíduos inquiridos, 32,32% revelaram ter enxaqueca crónica (Herrero, Iniguez de la Torre e Garcia, 2020). Apesar da enxaqueca sem aura ser a mais comum, verificou-se que cerca de 24% dos participantes é afetado por ambos os tipos de enxaqueca (Herrero, Iniguez de la Torre e Garcia., 2020).

No que diz respeito aos cuidados de saúde, é de notar que 39,11% dos inquiridos revelaram que não fazem terapêutica profilática da enxaqueca e 10,54% desconhece a existência da mesma (Herrero, Iniguez de la Torree Garcia, 2020). É de referir também que, na maioria dos casos (58,98%), as crises agudas de enxaqueca são tratadas com triptanos (Herrero, Iniguez de la Torre e Garcia, 2020).

### 4.3. A realidade portuguesa

Estima-se que cerca de 8 a 15% da população ocidental, incluindo a população portuguesa, sofra de enxaqueca, sendo esta patologia inclusivamente mais frequente do que a diabetes ou a asma (Sociedade Portuguesa de Cefaleias, 2019).

Em 2017, a enxaqueca ocupava a terceira posição no *ranking* de doenças que, no nosso país, causavam maior incapacidade, tendo vindo a ocupar esta posição desde 2007 (Institute for Health Metrics and Evaluations, 2018).

Segundo o Retrato da Saúde elaborado pelo Ministério da Saúde em 2018, a enxaqueca constitui um dos problemas de saúde que mais afeta os portugueses, com uma prevalência de 16,6% (Ministério da Saúde, 2018; Monteiro, 2019). No que toca à prevalência da doença nos diferentes sexos, esta é maior na população feminina, com uma razão igual à proporção a nível mundial (3:1) (Monteiro, 2019).

Relativamente ao impacto da doença na vida quotidiana, este é maior na população feminina (**Tabela 4. 1** e **Tabela 4. 2**) (Ministério da Saúde, 2018).

**Tabela 4. 1** - Classificação hierárquica das 5 principais doenças causadoras de morbilidade nas mulheres, por faixa etária, no ano de 2016, em Portugal (Ministério da Saúde, 2018).

Faixa etária	Classificação				
	1.º	2.º	3.º	4.º	5.º
15-49 anos	Lombalgia e cervicalgia	Enxaqueca	Perturbações depressivas	Doenças dermatológicas	Perturbações da ansiedade
50-60 anos	Lombalgia e cervicalgia	Perturbações depressivas	Doenças dos órgãos dos sentidos	Enxaqueca	Doenças orais
≥ 70 anos	Doenças dos órgãos dos sentidos	Lombalgia e cervicalgia	Demência	Perturbações depressivas	Doenças orais
Geral	Lombalgia e cervicalgia	Enxaqueca	Perturbações depressivas	Doenças dermatológicas	Doenças dos órgãos dos sentidos

**Tabela 4. 2 - Classificação hierárquica das 5 principais doenças causadoras de morbilidade nos homens, por faixa etária, no ano de 2016, em Portugal (Ministério da Saúde, 2018).**

Faixa etária	Classificação				
	1.º	2.º	3.º	4.º	5.º
15-49 anos	Lombalgia e cervicalgia	Doenças dermatológicas	Enxaqueca	Perturbações depressivas	VIH/Sida
50-60 anos	Lombalgia e cervicalgia	Doenças dos órgãos dos sentidos	Diabetes	Perturbações depressivas	Doenças orais
≥ 70 anos	Doenças dos órgãos dos sentidos	Lombalgia e cervicalgia	Diabetes	Doença cerebrovascular	Demência
Geral	Lombalgia e cervicalgia	Doenças dermatológicas	Doenças dos órgãos dos sentidos	Perturbações depressivas	Enxaqueca

## 5. A enxaqueca – Um problema de saúde pública

Nos dias de hoje, a enxaqueca é encarada como um problema de saúde pública, constituindo uma das patologias mais prevalentes a nível mundial (Stovner *et al.*, 2018). Para além disso, é também apontada como a segunda causa mais comum de um maior número de anos vividos com incapacidade, afetando os doentes em várias vertentes do quotidiano, incluindo as vertentes familiar, laboral, escolar, social, pessoal e financeira (Puledda e Goadsby, 2017; Grimsrud e Singh, 2018; Burch *et al.*, 2019; Monteiro, 2019; Qubty e Patniyot, 2020; Tanik *et al.*, 2020; Vries, Villalón e MaassenVanDenBrink, 2020). Por conseguinte, assume um grande peso a nível individual, social e económico, traduzindo-se num impacto negativo na qualidade de vida dos doentes, sendo esta inversamente proporcional à frequência das crises de enxaqueca (Martins, Sousa e Monteiro, 2018; Burch *et al.*, 2019). Contudo, constata-se que grande parte dos indivíduos afetados não está diagnosticado, nem é devidamente tratado (World Health Organization, 2016; Cvetkovic e Jensen, 2019).

No que diz respeito a custos de saúde, a enxaqueca implica maioritariamente custos indiretos, isto é, relacionados com o absentismo laboral, diminuição da produtividade e redução da participação na vida social e familiar (Gouveia e Parreira, 2018). Na Europa, estima-se que o seu custo anual seja de aproximadamente 27 mil milhões de Euros (Gouveia e Parreira, 2018).

Segundo dados do *GBD 2016*, o impacto desta patologia é maior nas mulheres com idades compreendidas entre os 15 e os 49 anos (Burch *et al.*, 2019). Em média, os doentes afetados por esta patologia perdem 5% do seu tempo de vida para a doença (Gouveia e Parreira, 2018).

As fases da enxaqueca que mais afetam os doentes são as fases ictal e interictal (Burch *et al.*, 2019). A primeira está relacionada com a experiência desagradável da sintomatologia característica da enxaqueca (cefaleia, náuseas, vómitos, etc.), ao passo que a segunda está relacionada com a dificuldade em organizar e planear eventos, devido à impossibilidade de prever as crises de enxaqueca, o que acarreta limitações para a vida social e familiar dos doentes (Burch *et al.*, 2019).

A enxaqueca está frequentemente associada a várias comorbilidades de natureza variada, incluindo disfunções do foro cardiovascular, neurológico, alérgico e endócrino, sobretudo nos doentes que sofrem de um quadro de enxaqueca com aura (Burch *et al.*, 2019; Tanik *et al.*,

2020). Por outro lado, verificam-se também alterações comportamentais variáveis, incluindo a agressividade (Tanik *et al.*, 2020).

No que diz respeito ao quadro clínico da enxaqueca, verifica-se que os doentes que sofrem de enxaqueca crónica apresentam uma menor qualidade de vida, um maior consumo de recursos e um maior número de comorbilidades associadas, comparativamente aos doentes que experienciam um quadro episódico da doença (Burch *et al.*, 2019; Buse *et al.*, 2019).

A nível neurológico, as comorbilidades mais comuns incluem a epilepsia, acidentes vasculares cerebrais (AVCs), síndrome das pernas inquietas, esclerose múltipla e perturbações do sono (Burch *et al.*, 2019). Os doentes que sofrem de enxaqueca reportam também frequentemente dificuldade em adormecer, pouca qualidade de sono, menos horas de sono, sonolência excessiva durante o dia e ausência do efeito recuperador do sono (Vgontzas e Pavlovic, 2018). A enxaqueca pode ainda estar associada a depressão, transtorno bipolar, *stress* pós-traumático, ansiedade e distúrbios de personalidade (Cook e Shedd, 2018; Burch *et al.*, 2019; Buse *et al.*, 2019).

Para além da experiência desagradável causada pela enxaqueca, existe ainda uma grande problemática em torno da terapêutica desta doença. As opções terapêuticas atualmente disponíveis para administração oral são, por vezes, mal toleradas pelos doentes, provocando efeitos adversos e diminuindo a adesão à terapêutica (Puledda e Shields, 2018). Por outro lado, a sua eficácia terapêutica é reduzida, não atingindo os 50% (Puledda e Goadsby, 2017; Grimsrud e Singh, 2018). Tal pode conduzir a outras complicações, como a cronicidade da enxaqueca e uso excessivo de medicação (May e Schulte, 2016; Puledda e Shields, 2018).

## **6. Fisiopatologia da enxaqueca**

### **6.1. Fases da enxaqueca**

A enxaqueca não pode ser resumida a uma simples cefaleia, pois consiste num síndrome complexo composto por várias fases, que se distinguem entre si pelos seus mecanismos fisiopatológicos (Bohm, Stancapiano e Rozen, 2018; Russo, 2019). A descrição clássica da enxaqueca assume que esta é composta por três fases: o pródromo, a cefaleia e o posdromo (Fraser *et al.*, 2019). Alguns autores consideram também a aura como sendo uma fase da enxaqueca e outros consideram, ainda, a existência de uma quinta fase, a fase interictal, que corresponde ao período entre crises (Charles, 2018; Dodick, 2018a; Varma *et al.*, 2018; Qubty e Patniyot, 2020; Rainero *et al.*, 2020).

As fases de uma crise de enxaqueca podem, por vezes, sobrepor-se, não ocorrendo de forma sequencial, nem isoladamente (Charles, 2018). Por outro lado, uma crise aguda de enxaqueca pode nem sempre apresentar todas as fases (Fraser *et al.*, 2019).

Alguns autores, como Peng e May (2020), sugerem uma redefinição das fases da enxaqueca, propondo a seguinte nomenclatura: fase pré-ictal (período que antecede a cefaleia, incluindo os sintomas do pródromo), fase ictal (cefaleia) e fase pós-ictal (período assintomático que se inicia com o cessar da dor).

#### **6.1.1. Pródromo**

A maioria dos doentes revela que antes da cefaleia experiencia um conjunto de sintomas, tais como alterações de humor, rigidez no pescoço, fadiga, cansaço, náuseas, desejo por certos alimentos, bocejos repetitivos, irritabilidade, fonofobia, dificuldades de concentração, fotofobia e distúrbios gastrointestinais (Goadsby, *et al.*, 2017; Charles, 2018; Dodick, 2018a; Dodick, 2018b; Sociedade Portuguesa de Neurologia, 2018; Varma *et al.*, 2018; Fraser *et al.*, 2019; Rainero *et al.*, 2020).

Segundo a definição da ICHD-3, os sintomas supracitados são designados por “sintomas prodrómicos” e constituem o pródromo, termo que designa uma fase sintomática, anteriormente denominada por “fase premonitória”, com uma duração superior a 48 horas e que precede a

cefaleia da enxaqueca (enxaqueca sem aura) ou a aura (enxaqueca com aura) até 3 dias, permitindo ao doente prever a sua ocorrência (Goadsby *et al.*, 2017; Dodick, 2018a; Sociedade Portuguesa de Neurologia, 2018; Qubty e Patniyot, 2020).

De acordo com estudos realizados com recurso a tomografia por emissão de positrões e ressonância magnética, alguns sintomas prodrómicos, como as alterações de humor, estão relacionados com uma alteração na atividade do hipotálamo (Goadsby *et al.*, 2017; Charles, 2018). Nestes estudos, foram também observadas alterações na atividade do córtex occipital e do tronco cerebral, que podem estar associadas a fotofobia e náuseas, respetivamente (Charles, 2018).

### **6.1.2. Cefaleia**

De acordo com o conhecimento científico atual, a cefaleia ocorre em consequência da ativação do sistema trigémino-vascular, que desencadeia um processo inflamatório das meninges, despoletando a sensação de dor (Goadsby *et al.*, 2017; Lukács *et al.*, 2017; Bohm, Stancapian e Rozen, 2018; Varma *et al.*, 2018; Qubty e Patniyot, 2020). Geralmente, os doentes caracterizam a cefaleia como sendo pulsátil, unilateral, frontal e de intensidade moderada a severa, sendo o pico máximo da dor atingido, em média, uma hora após o início da crise (Dodick, 2018b; Fraser *et al.*, 2019).

Nos adultos, a duração da cefaleia varia entre 4 a 72 horas, enquanto nas crianças pode variar entre 2 a 48 horas, agravando-se com a atividade física diária ou com movimentos da cabeça (Dodick, 2018b; Fraser *et al.*, 2019). A cefaleia pode ser acompanhada por náuseas, vômitos, alteração da visão, fotofobia e fonofobia (Varma *et al.*, 2018; Fraser *et al.*, 2019).

A perceção da dor nos doentes com diagnóstico de enxaqueca é um processo multifatorial que, para além dos mediadores e inibidores da dor, envolve também uma componente genética relacionada com uma menor tolerância à dor (Qubty e Patniyot, 2020).

### 6.1.3. Posdromo

O posdromo é a fase menos compreendida das crises agudas de enxaqueca (Bohm, Stancapiano e Rozen, 2018; Chan, Wei e Goadsby, 2019; Rainero *et al.*, 2020). Segundo a Sociedade Portuguesa de Neurologia (2018), o posdromo é definido como a fase sintomática que se observa após o término da cefaleia da enxaqueca, podendo persistir durante dias após a mesma. Os sintomas posdrômicos ocorrem com maior frequência em indivíduos que têm episódios de aura sem cefaleia (Fraser *et al.*, 2019). Geralmente, têm uma duração de 6 horas (Chan, Wei e Goadsby, 2019).

As manifestações do posdromo mais comuns incluem a sensação de cansaço ou fadiga, dificuldade de concentração, rigidez no pescoço, fotofobia, fonofobia, sintomas gastrointestinais (diarreia, obstipação, náuseas, vômitos, flatulência), estados depressivos ou eufóricos e fraqueza (Bohm, Stancapiano e Rozen, 2018; Sociedade Portuguesa de Neurologia, 2018; Chan, Wei e Goadsby, 2019; Fraser *et al.*, 2019; Qubty e Patniyot, 2020; Rainero *et al.*, 2020).

### 6.1.4. Aura

Cerca de um terço dos doentes que sofrem de enxaqueca experienciam sintomas neurológicos focais e transitórios antes, durante e/ou após as suas crises (Goadsby, *et al.*, 2017; Yemisci e Eikermann-Haerter, 2019; Qubty e Patniyot, 2020). Tais sintomas constituem a aura (Goadsby *et al.*, 2017; Dodick, 2018a; Chan, Wei e Goadsby, 2019; Qubty e Patniyot, 2020). A sua duração é de, em média, 5 a 60 minutos, sendo que, em aproximadamente 26% dos doentes, pelo menos um de três sintomas de aura exibe uma duração superior a uma hora (Goadsby *et al.*, 2017; Varma *et al.*, 2018; Qubty e Patniyot, 2020).

Os sintomas de aura são variáveis entre indivíduos e também entre crises de enxaqueca para um mesmo indivíduo, manifestando-se, geralmente, sob a forma de eventos visuais, sensitivos e distúrbios da fala ou eventos associados a perturbações do tronco cerebral (mais comuns na enxaqueca com aura do tronco cerebral – **secção 2.1.2.2**) (Charles, 2018; Dodick, 2018a; Close *et al.*, 2019; Yemisci e Eikermann-Haerter, 2019; Qubty e Patniyot, 2020). O desenvolvimento dos sintomas de aura tem vindo a ser associado a alguns fatores

desencadeantes, tais como estímulos visuais, atividade física, ingestão de chocolate e administração de nitroglicerina e insulina (Fraser *et al.*, 2019).

Os mecanismos por detrás da aura não estão ainda totalmente esclarecidos, sendo esta atualmente atribuída ao fenómeno da depressão cortical alastrante (Close *et al.*, 2019; Fraser *et al.*, 2019; Qubty e Patniyot, 2020).

## **6.2. Mecanismos fisiopatológicos da enxaqueca**

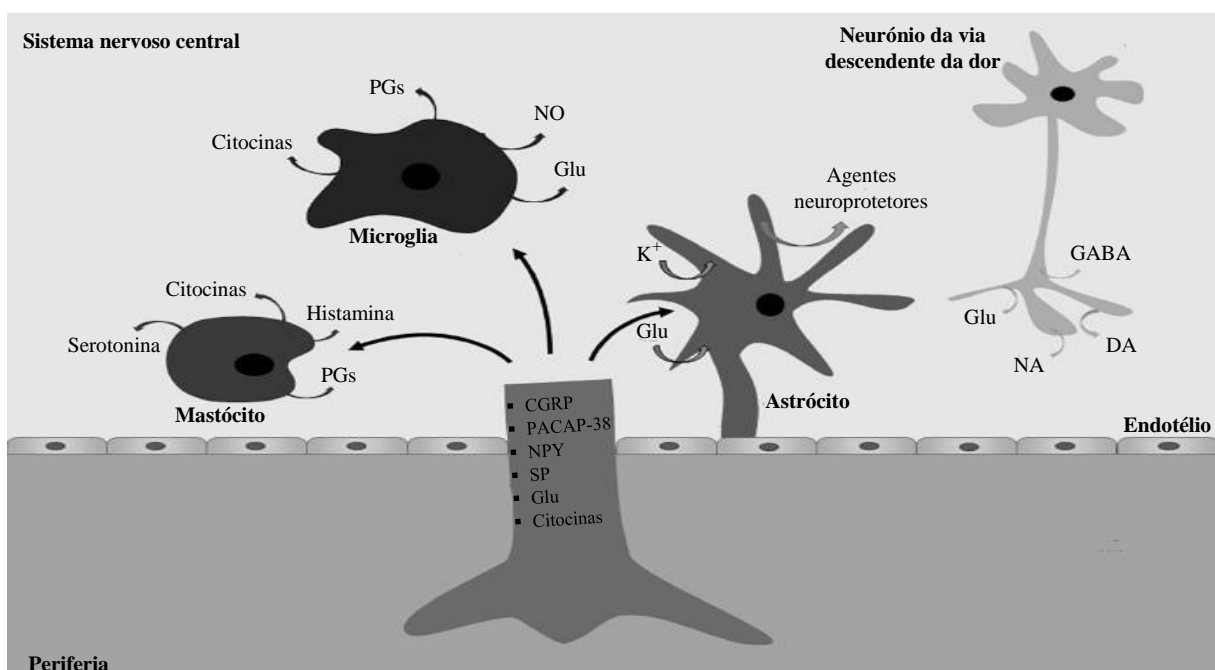
As cefaleias, incluindo a enxaqueca, constituem atualmente um problema de saúde pública, estando associadas a um grande grau de incapacidade (Kee, Kodji e Brain, 2018; Stovner *et al.*, 2018; Bifulco *et al.*, 2020).

A enxaqueca é uma das patologias mais comuns e incapacitantes a nível mundial, porém ainda pouco se sabe acerca da sua fisiopatologia (Maasumi, Michael e Rapoport, 2018; Stovner *et al.*, 2018; Su e Yu, 2018; Dussor, 2019; Negro e Martelletti, 2019; Rainero *et al.*, 2020). Os seus mecanismos fisiopatológicos são bastante complexos, envolvendo tanto o SNC, como o sistema nervoso periférico (SNP) (Maasumi, Michael e Rapoport, 2018; Close *et al.*, 2019; Rainero *et al.*, 2020). Estudos baseados em imagiologia cerebral demonstram a participação de várias áreas cerebrais na fisiopatologia da enxaqueca, incluindo o córtex cerebral, tálamo, hipotálamo e tronco cerebral (Close *et al.*, 2019).

A fim de compreender a etiologia e mecanismos fisiopatológicos desta doença, têm vindo a ser desenvolvidas ao longo dos anos diversas teorias que visam explicar as características da cefaleia da enxaqueca e os sintomas de que esta se faz acompanhar (Goadsby *et al.*, 2017).

A “teoria vascular”, desenvolvida por Harold Wolff e seus colaboradores no ano de 1938, assenta na ideia de que a enxaqueca consiste num evento vascular que ocorre em consequência da ativação das fibras nervosas perivasculares devido à vasodilatação das artérias extracranianas e dos vasos sanguíneos intracranianos (Goadsby *et al.*, 2017; Lukács *et al.*, 2017). No entanto, esta teoria foi refutada, uma vez que se veio a descobrir que as artérias intra e extracranianas não sofrem dilatação durante uma crise de enxaqueca (Negro e Martelletti, 2019). Por outro lado, provou-se que a dilatação destes vasos não desencadeia uma cefaleia (Negro e Martelletti, 2019).

Posteriormente, surgiu a “teoria da inflamação neurogênica” (**Figura 6. 1**). Esta nova teoria mantém a ideia de que a enxaqueca resulta da ativação das fibras nervosas perivasculares, apontando a inflamação das meninges como sendo o seu mecanismo desencadeador (Goadsby *et al.*, 2017). Este processo inflamatório é mediado por substâncias endógenas, nomeadamente a *calcitonin gene-related peptide* (CGRP), que é libertada a nível periférico pelas fibras nervosas sensoriais, levando à ativação das células endoteliais, mastócitos, macrófagos, linfócitos T e células dendríticas que, por sua vez, libertam outros mediadores químicos (**Figura 6. 1**); a CGRP é também responsável pelo extravasamento das proteínas do plasma (Goadsby *et al.*, 2017; Lukács *et al.*, 2017; Edvinsson, Haanes e Warfvinge, 2019).



**Figura 6. 1** – Representação esquemática da teoria da inflamação neurogênica. A ativação das extremidades nervosas periféricas resulta na libertação de vários neurotransmissores que medeiam o processo inflamatório das meninges. CGRP: calcitonin gene-related peptide; DA: dopamina; GABA: ácido  $\gamma$ -aminobutírico; Glu: glutamato; NPY: neuropeptido Y; NA: noradrenalina; NO: óxido nítrico; PACAP-38: pituitary adenylate cyclase-activating peptide; PGs: prostaglandinas; SP: substância P. Adaptado de Lukács *et al.*, (2017).

Nos dias de hoje, a teoria melhor aceite para explicar as crises de enxaqueca é a “teoria da sensibilização periférica e central”, a qual integra os princípios das teorias vascular e inflamação neurogênica, apontando a enxaqueca como sendo uma patologia neurovascular, cujos mecanismos envolvem estruturas de todo o sistema nervoso, do sistema vascular e ainda do sistema imunológico (Goadsby *et al.*, 2017; Benemei e Dussor, 2019; Dubowchik, Conway e Xin, 2020). De acordo com esta perspetiva, a enxaqueca tem origem num distúrbio da

atividade do SNC, que conduz a um estado de hipersensibilidade das fibras nervosas do trigêmeo que inervam os vasos sanguíneos das meninges (Lukács *et al.*, 2017).

### **6.2.1. Teoria da sensibilização periférica e central**

À luz da teoria da sensibilização periférica e central, as crises de enxaqueca são despoletadas pela ativação do hipotálamo, seguida da ativação dos neurónios nociceptivos que inervam a dura-máter, libertando substâncias vasoativas responsáveis pela vasodilatação, com consequente aumento do fluxo sanguíneo, formação de edema, desgranulação dos mastócitos e extravasamento de proteínas do plasma (Dodick, 2018a; Benemei e Dussor, 2019; Edvinsson, Haanes e Warfvinge, 2019; Haanes e Edvinsson, 2019).

Para além de explicar as crises agudas de enxaqueca, esta teoria aborda também o processo de transformação da enxaqueca, considerando que a sensibilização neuronal, fenómeno que é comum à maioria das disfunções crónicas de dor, está envolvida neste processo (Goadsby *et al.*, 2017). Desta forma, a estimulação neuronal recorrente conduz à sensibilização dos neurónios nociceptivos periféricos, do complexo trigémico-cervical e do sistema trigémico-vascular, verificando-se a sua ativação espontânea, levando a que o doente sinta dor, mesmo na ausência de estímulos nociceptivos (fenómeno de alodínia) (Goadsby *et al.*, 2017; Martins, Sousa, e Monteiro, 2018; Su e Yu, 2018; Hoffman, Baca e Akerman, 2019; Filippi e Messina, 2020). Assim sendo, o fenómeno de sensibilização periférica e central consiste num processo segundo o qual os estímulos necessários para despoletar uma resposta são cada vez menores e a amplitude dessa resposta torna-se progressivamente maior (Varma *et al.*, 2018). Por outras palavras, verifica-se uma diminuição do limiar da dor, com um aumento da atividade da via descendente da dor (May e Schulte, 2016).

Nas fases iniciais das crises de enxaqueca, a sensibilização neuronal periférica, que ocorre a nível dos neurónios aferentes de primeira ordem do trigêmeo, resulta de um processo inflamatório que se desenvolve na dura-máter e meninges, que despoleta a libertação de substâncias vasoativas, como a CGRP (Goadsby *et al.*, 2017; Varma *et al.*, 2018; Qubty e Patniyot, 2020). Uma vez libertada, a CGRP estimula os respetivos recetores localizados nas células da glia, conduzindo à libertação de óxido nítrico, citocinas e prostaglandinas, que prolongam o estado de sensibilização neuronal (Messlinger e Russo, 2019).

À medida que a crise progride, ocorre a sensibilização central (a nível dos neurónios de segunda ordem do núcleo caudado do trigémeo e neurónios de terceira ordem localizados no tálamo), provavelmente devido a uma alteração no processo de *input* de estímulos sensoriais no tronco cerebral (Varma *et al.*, 2018; Qubty e Patniyot, 2020).

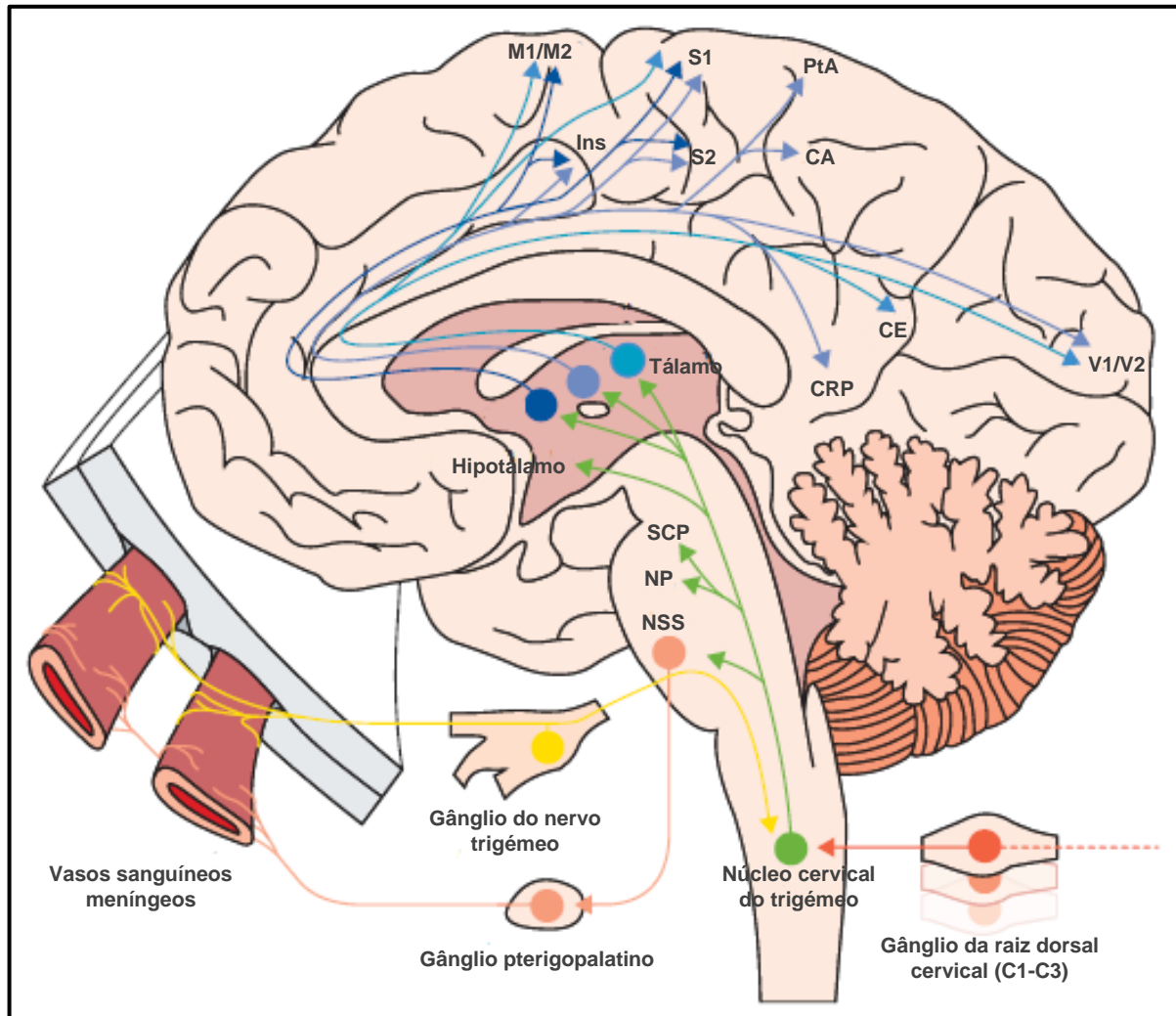
Este processo de sensibilização pode ser provocado por substâncias endógenas, como por exemplo a CGRP, apontada como grande contributo para a manutenção de um estado neuronal hiperreativo, por promover a libertação do fator de necrose tumoral  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) que, por sua vez, promove a secreção de mediadores de processos inflamatórios (Varma *et al.*, 2018; Iyengar *et al.*, 2019). Por outro lado, a sensibilização pode também ser induzida por medicamentos usados no tratamento das crises agudas de enxaqueca, incluindo os triptanos, quando usados por longos períodos (Varma *et al.*, 2018).

Atendendo aos factos descritos, a teoria da sensibilização periférica e central, apesar de ser atualmente a hipótese mais aceite, não permite ainda associar a enxaqueca crónica aos efeitos permanentes no sistema nervoso, nomeadamente no processamento da dor, que podem levar ao perpetuamento das crises de enxaqueca, permanecendo ainda por desvendar quais os mecanismos que estão efetivamente envolvidos no processo de transformação da enxaqueca (May e Schulte, 2016; Martins, Sousa e Monteiro, 2018; Edvinsson, Haanes e Warfvinge, 2019; Viganò *et al.*, 2019). Uma das hipóteses propostas passa pela ativação da via descendente da modulação da dor pela CGRP, que resulta num aumento do *stress* oxidativo e consequente disfunção deste processo, com uma diminuição do limiar da dor, facilitando o desencadear de novas crises a longo prazo (May e Schulte, 2016; Fraser *et al.*, 2019).

Por outro lado, a origem do evento que desencadeia as crises de enxaqueca permanece ainda desconhecida, não se sabendo se tem origem no SNC ou no SNP (Goadsby *et al.*, 2017; Chan, Wei e Goadsby, 2019; Dubowchik, Conway e Xin, 2020). A hipótese mais discutida atualmente assume que as crises de enxaqueca têm origem num fenómeno do SNC, a depressão cortical alastrante (**secção 6.2.1.2**), que é também atribuída à ocorrência de aura (Iyengar *et al.*, 2019).

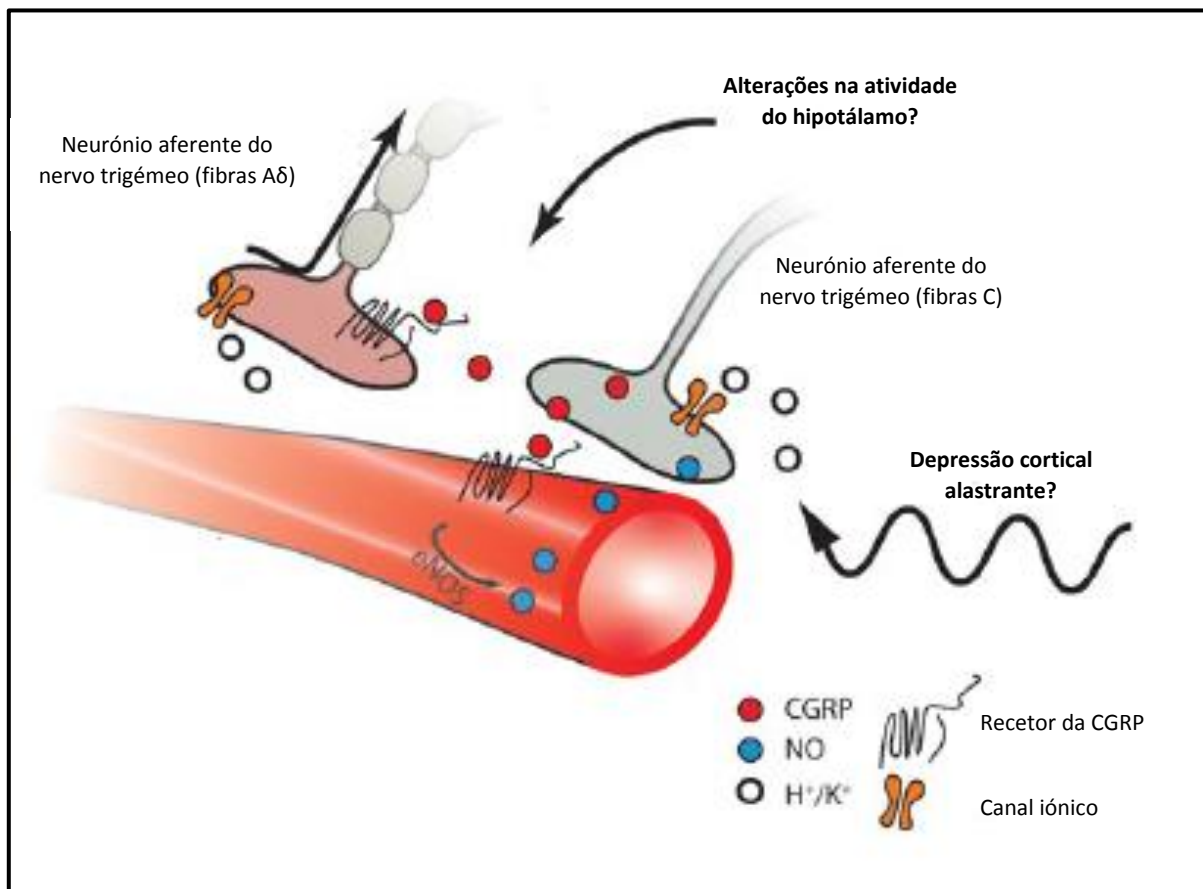
### 6.2.1.1. O papel do sistema trigémino-vascular na fisiopatologia da enxaqueca

O sistema trigémino-vascular (**Figura 6. 2**) é responsável pela transmissão de informação nociceptiva entre as meninges e as estruturas centrais do cérebro, incluindo o núcleo do tronco cerebral, hipotálamo, tálamo e córtex (Dodick, 2018a; Rainero *et al.*, 2020).



**Figura 6. 2** - Representação esquemática das estruturas que compõem o sistema trigémino-vascular. As fibras-C não mielinizadas e fibras-A $\delta$  mielinizadas, que têm origem sobretudo na divisão VI do nervo trigêmeo, sendo algumas originárias das ramificações V2 e V3, inervam os vasos sanguíneos das meninges. Os corpos celulares destes neurónios sensoriais encontram-se localizados no gânglio do nervo trigêmeo e os seus axónios projetam-se para as áreas centrais e periféricas do cérebro. Estas fibras nervosas revestem também os vasos da dura-máter, araquenoide, pia máter e artérias cerebrais de maior calibre, projetando-se para áreas pouco vascularizadas da dura-máter. CA: córtex auditivo; CE: córtex entorrinal; CRP: córtex retrosplenial; Ins: insula; M1: córtex motor primário; M2: córtex motor secundário; NP: núcleo parabraqueal; NSS: núcleo salivar superior; PtA: córtex parietal de associação; S1: córtex somatossensorial primário; S2: córtex somatossensorial secundário; SCP: Substância cinzenta periaquedutal; V1: córtex visual primário; V2: córtex visual secundário. Adaptado de Dodick, (2018a); Varma *et al.*, (2018); Ashina, *et al.*, (2019); Hoffman, Baca e Akerman, (2019); Iyengar *et al.*, (2019) e Messlinger e Russo, (2019).

A ativação do sistema trigémino-vascular (**Figura 6. 3**) é hoje em dia apontada como sendo responsável pela vasodilatação que ocorre a nível da dura-máter e pia-máter, que induz a libertação de substâncias vasoativas pelos axónios terminais das fibras nervosas do trigémeo, incluindo a CGRP, substância P, neurocininas A e B, amilina, péptido intestinal vasoativo e *pituitary adenylate cyclase-activating peptide-38* (PACAP-38), desencadeando uma cascata de eventos perivasculares (Dodick, 2018a; Varma *et al.*, 2018; Hoffman, Baca e Akerman, 2019; Rainero *et al.*, 2020). A nível central, a ativação do sistema trigémino-vascular envolve estruturas como o tálamo e o tronco cerebral (Edvinsson, 2017; Varma *et al.*, 2018).



**Figura 6. 3** – Possíveis mecanismos de ativação do sistema trigémino-vascular. O mecanismo desencadeante deste evento não está ainda esclarecido, pelo que se coloca a hipótese de ser desencadeado por alterações da atividade do hipotálamo ou pela depressão cortical alastrante. CGRP: calcitonin gene-related peptide; eNOS: óxido nítrico-sintetase; NO: óxido nítrico;  $H^+$ : hidrogénio;  $K^+$ : potássio. Adaptado de Iyengar *et al.*, (2019).

### 6.2.1.2. O fenômeno da depressão cortical alastrante

O fenômeno de depressão cortical alastrante é comum a vários eventos, incluindo traumas cerebrais, convulsões e enfarte agudo do miocárdio (Qubty e Patniyot, 2020). Este fenômeno é despoletado pelo aumento do potássio extracelular, que resulta numa alteração do gradiente iônico membranar das células nervosas e cujo fator desencadeante é ainda desconhecido (Fraser *et al.*, 2019). Simultaneamente, verifica-se uma diminuição da concentração extracelular de sódio, cloreto e cálcio (Close *et al.*, 2019). Por conseguinte, as células nervosas entram em turgescência, provocando a libertação de aminoácidos e neurotransmissores, incluindo o glutamato, que induzem a propagação da onda de despolarização (Close *et al.*, 2019; Fraser *et al.*, 2019). O glutamato é também responsável pelo aumento da produção de óxido nítrico e consequente vasodilatação (Close *et al.*, 2019; Fraser *et al.*, 2019).

A depressão cortical alastrante, descrita pela primeira vez em 1944 por Aristedes Leão, é hoje conhecida como sendo um processo caracterizado por uma onda de despolarização neuronal, que se propaga lentamente pela substância cinzenta (2-5mm/min) durante 1 minuto (Goadsby *et al.*, 2017; Close *et al.*, 2019; Fraser *et al.*, 2019; Yemisci e Eikermann-Haerter, 2019). Após a passagem desta onda, verifica-se a inibição espontânea da atividade do córtex cerebral por 30 minutos (Fraser *et al.*, 2019). Em simultâneo, observa-se um estado de hiperemia transitório (1-2 minutos), seguido de uma diminuição do fluxo sanguíneo, que se mantém por 1 a 2 horas, e constrição dos capilares sanguíneos (Close *et al.*, 2019; Fraser *et al.*, 2019; Qubty e Patniyot, 2020).

A propagação desta onda de despolarização tem como consequência a libertação de mediadores pró-inflamatórios e excitatórios, incluindo o óxido nítrico, o glutamato e a adenosina-trifosfato (ATP), que ativam os nociceptores meníngeos trigeminais, desencadeando a sensação de dor (Fraser *et al.*, 2019). A depressão cortical alastrante está, deste modo, associada à ativação do sistema trigémino-vascular (Close *et al.*, 2019).

### **6.2.1.3. O papel da genética na fisiopatologia da enxaqueca**

A enxaqueca tem uma incidência familiar superior a 60%, o que sugere a existência de uma componente genética na sua fisiopatologia (Monteiro, 2019). Concretamente, foram descobertos polimorfismos associados à EHF (**secção 2.1.2.3**), que aumentam a predisposição do doente para o evento de depressão cortical alastrante, na medida em que: (1) a mutação envolvida na EHF-1 resulta num aumento do cálcio pré-sináptico; (2) na EHF-2, a mutação envolvida resulta na diminuição da *clearance* do potássio e glutamato que se encontram na fenda sináptica; (3) a mutação envolvida na EHF-3 aumenta a atividade do canal de sódio (Mathew e Klein, 2019).

Atualmente, estão ainda a ser estudados polimorfismos genéticos que possam estar associados à enxaqueca sem e com aura (Monteiro, 2019). Assume-se, desde já que a etiologia da enxaqueca é complexa e multifatorial, possuindo uma componente hereditária (Monteiro, 2019).

## **7. Terapêutica convencional da enxaqueca**

A enxaqueca é uma doença debilitante, porém existem opções terapêuticas que permitem prevenir ou tratar uma crise aguda de enxaqueca (Spindler e Ryan, 2020). Com base no “diário da enxaqueca” do doente, é possível determinar a frequência das crises, bem como potenciais fatores desencadeantes, pelo que se torna mais fácil selecionar a terapêutica a instituir (Schwedt, 2018). Face à terapêutica instituída são considerados quatro quadros de evolução possíveis: remissão total, remissão parcial, persistência e progressão (Burch, 2019; Buse *et al.*, 2019).

As terapêuticas que se seguem são, na sua maioria, referentes apenas à profilaxia e tratamento sintomático das crises de enxaqueca em indivíduos adultos.

### **7.1. Terapêutica profilática**

Alguns doentes tratam as suas crises agudas de enxaqueca com medicamentos para aliviar a dor mas, em alguns casos, a frequência e severidade dos episódios de enxaqueca, bem como o seu impacto na qualidade de vida, obrigam a que seja efetuada uma terapêutica profilática (Sacco *et al.*, 2019). Esta tem como objetivos reduzir a frequência e duração das crises, minimizar a severidade dos sintomas, melhorar a resposta à terapêutica sintomática, reduzir a toma de terapêuticas sintomáticas e minimizar a incapacidade provocada pela doença (Gouveia e Parreira, 2018; Schwedt, 2018; Burch, 2019; Ha e Gonzalez, 2019; Simón, 2019). Contudo, apenas cerca de 13% dos doentes afetados por enxaqueca têm uma terapêutica profilática instituída (Ha e Gonzalez, 2019).

A implementação de uma terapêutica profilática deve ser considerada quando: (1) o doente tem 4 ou mais crises, por mês; (2) a terapêutica sintomática é ineficaz/insuficiente; (3) o doente apresenta alguma contra-indicação para uma terapêutica sintomática ou não a tolera devidamente; (4) o doente tem cefaleia por uso excessivo de medicação; (5) o doente reporta sintomas de aura frequentes e/ou persistentes; (6) o doente é afetado por alguns subtipos de enxaqueca, como a EHF (Burch, 2019; Ha e Gonzalez, 2019). Na escolha da terapêutica profilática, é necessário ter em conta o perfil de segurança dos fármacos, medicação concomitante e possíveis interações, preferências do doente, comorbilidades, custos e capacidade de adesão do doente à terapêutica (Schwedt, 2018; Simón, 2019).

A terapêutica profilática apresentada pode ser usada tanto na enxaqueca episódica como também na crônica, à exceção da toxina botulínica A, que só é aconselhada para quadros crônicos de enxaqueca (Schwedt, 2018; Simón, 2019).

### **7.1.1. Terapêutica não farmacológica**

No âmbito da profilaxia da enxaqueca, as medidas não farmacológicas a adotar passam pela modificação dos estilos de vida (exemplos: regularidade no horário das refeições, prática de exercício físico, hidratação e higiene do sono), evicção dos fatores desencadeantes e/ou agravantes, suplementação alimentar (riboflavina, coenzima Q10 e magnésio) e atividades de relaxamento (Schwedt, 2018; Burch, 2019; Simón, 2019). Porém, segundo Burch (2019), estas medidas não apresentam uma evidência científica considerável.

As medidas apresentadas devem ser complementadas com a terapêutica profilática farmacológica adequada (Ha e Gonzalez, 2019).

### **7.1.2. Terapêutica farmacológica**

A terapêutica farmacológica profilática consiste numa terapêutica diária que inclui várias classes de fármacos, incluindo os antiepiléticos e anticonvulsivantes, bloqueadores- $\beta$ , antidepressivos e BECs, entre outros (Deen *et al.*, 2017; Gouveia e Parreira, 2018; Peters, 2019; Sacco *et al.*, 2019; Simón, 2019). Porém, alguns destes fármacos não possuem ainda uma evidência científica suficiente (Peters, 2019).

O esquema terapêutico deve ser inicialmente composto pelo fármaco mais eficaz, à concentração mínima eficaz, efetuando o ajuste de dose a cada 2-4 semanas ou se o doente reportar efeitos adversos (Ha e Gonzalez, 2019). Geralmente, o efeito da terapêutica só é visível 2 a 3 meses após o início do tratamento, atingindo o seu efeito máximo aos 6 meses (Schwedt, 2018; Peters, 2019). Esta terapêutica é considerada efetiva quando existe uma redução da duração e frequência das crises de, pelo menos, 50% ou quando se verifica uma melhoria na resposta à terapêutica sintomática das crises (Schwedt, 2018; Ha e Gonzalez, 2019). A toma

destes fármacos resulta numa redução da duração da crise de, em média, 1 a 2 dias por mês (Gouveia e Parreira, 2018).

### a. Antidepressivos

Os antidepressivos constituem habitualmente a principal opção terapêutica na presença de depressão, ansiedade ou insónia, estando o seu mecanismo de ação na enxaqueca aparentemente relacionado com a recaptção da noradrenalina e/ou serotonina, inibindo este processo (Ha e Gonzalez, 2019; Simón, 2019). Porém, o risco de efeitos adversos é elevado (Ha e Gonzalez, 2019).

A amitriptilina parece ser uma boa opção profilática, mas os dados a ela referentes são limitados, havendo alguma controvérsia quanto à sua tolerabilidade e eficácia (Burch, 2019; Simón, 2019). Também a venlafaxina pode representar uma opção adequada, bem como a fluoxetina (Simón, 2019). No entanto, os resultados da segunda têm sido inconsistentes (Burch, 2019; Simón, 2019).

Os esquemas terapêuticos atualmente adotados encontram-se descritos na **Tabela 7. 1**.

**Tabela 7. 1** - Antidepressivos usados na profilaxia das crises agudas de enxaqueca (Ha e Gonzalez, 2019; Simón, 2019).

Fármaco	Posologia	Reações adversas	Contraindicações e Precauções
<b>Amitriptilina</b>	Iniciar com 10mg/dia ao deitar, aumentando 10mg a cada 1-2 semanas. Dose máxima: 25-150mg/dia	Sonolência, tremores, convulsões, aumento de peso, hipotensão ortostática, efeitos anticolinérgicos <sup>(a)</sup> , hiponatremia	Evitar na presença de EAM <sup>(1)</sup> . Não usar simultaneamente com IMAOs <sup>(2)</sup>
<b>Venlafaxina</b>	Iniciar com 37,5mg/dia, aumentando até 75-150mg/dia	Hipertensão, vômitos, aumento de peso, tonturas, sonolência, náuseas, aumento da sudorese, efeitos anticolinérgicos <sup>(a)</sup>	Evitar em doentes hipertensos não controlados. Não usar simultaneamente com IMAOs <sup>(2)</sup>

<sup>(1)</sup>EAM, enfarte agudo do miocárdio

<sup>(2)</sup>IMAO, inibidores da monoaminoxidase

<sup>(a)</sup>Visão turva, xerostomia, obstipação, taquicardia, retenção urinária

## b. Bloqueadores- $\beta$

Os bloqueadores- $\beta$  orais (**Tabela 7. 2**) são amplamente utilizados na profilaxia da enxaqueca, devido à crença de que através do controlo da pressão arterial, é possível diminuir a prevalência global da enxaqueca (Simón, 2019). Porém, o seu mecanismo de ação nesta patologia não está ainda bem esclarecido (Simón, 2019). Esta classe farmacoterapêutica representa a terapia de eleição para adultos hipertensos, com angina ou doença isquémica do miocárdio (Ha e Gonzalez, 2019).

Em Portugal, são maioritariamente utilizados o propranolol e o metoprolol, sendo o primeiro apontado como terapêutica de primeira linha (Simón, 2019).

**Tabela 7. 2 - Bloqueadores- $\beta$  atualmente usados na prevenção das crises agudas de enxaqueca (Ha e Gonzalez, 2019; Simón, 2019).**

<b>Fármaco</b>	<b>Posologia</b>	<b>Reações adversas</b>	<b>Contraindicações e Precauções</b>
<b>Propranolol</b>	Iniciar com 40mg/dia, repartidas por 2 tomas aumentando 20mg a cada 1-2 semanas. Dose máxima: 240mg/dia	Hipotensão ortostática, fadiga, diminuição da tolerância ao exercício, náuseas, disfunção erétil, tonturas, broncospasmo perturbações do sono, bradicardia, agravamento de estados depressivos, letargia	Contraindicado na presença de doença vascular periférica, bradicardia grave, IC <sup>(1)</sup> , depressão e hipotensão. Evitar em asmáticos e doentes com DPOC <sup>(2)</sup> . Usar com precaução em diabéticos
<b>Metoprolol</b>	Iniciar com 50-100mg/dia, repartidas por 2 tomas. Dose máxima: 100-200mg/dia		
<b>Atenolol</b>	Iniciar com 50mg Dose máxima: 100mg/dia		
<b>Nadolol</b>	Iniciar com 40-80mg, ajustando a dose para 20-160mg/dia Dose máxima: 160mg/dia		
<b>Timolol</b>	Iniciar com 20-30mg/dia. Poder-se-á manter a dose, mas repartida por 2 tomas diárias Dose máxima: 30mg/dia		

<sup>(1)</sup>IC, insuficiência cardíaca

<sup>(2)</sup>DPOC, doença pulmonar obstrutiva crónica

### c. Antiepiléticos e Anticonvulsivantes

Dentro destas classes, o fármaco que apresenta maior efetividade (equiparável ao propranolol) é o topiramato, podendo também ser considerado como terapêutica de primeira linha, constituindo o fármaco de eleição em doentes com sobrepeso ou epilepsia (Simón, 2019). Também o ácido valproico é considerado eficaz na prevenção das crises agudas de enxaqueca (Ha e Gonzalez, 2019; Peters, 2019). Tal como acontece nos bloqueadores- $\beta$ , também o mecanismo de atuação dos anticonvulsivantes e antiepiléticos na enxaqueca não está ainda totalmente esclarecido (Simón, 2019). Por outro lado, alguns dados são controversos (Simón, 2019).

Os esquemas terapêuticos atualmente adotados encontram-se descritos na **Tabela 7. 3**.

**Tabela 7. 3** - Antiepiléticos e anticonvulsivantes atualmente utilizados na profilaxia da enxaqueca (Ha e Gonzalez, 2019; Simón, 2019).

Fármaco	Posologia	Reações adversas	Contraindicações e Precauções
<b>Topiramato</b>	Iniciar com 15-25mg/dia, aumentado 15-25mg/dia a cada semana. Dose máxima: 100mg/dia (por vezes podem ser consideradas 200mg/dia)	Fadiga, dificuldade de concentração e memória, acidose metabólica (raro), litíase renal, náuseas, perda de peso, anorexia, parestesias (mais comum), miopia aguda, glaucoma de ângulo fechado secundário, agravamento da depressão, hepatotoxicidade	Contraindicado em IR <sup>(1)</sup> grave e gravidez. A toma de contraceptivos orais deve ser complementada com medidas anticoncepcionais adicionais
<b>Ácido valproico</b>	500-1500mg/dia	Trombocitopenia, fadiga, náuseas, aumento de peso, tonturas, tremores, alterações da homeostase, hiperamoniemia problemas hepáticos, alopecia, pancreatite, vômitos	Não usar na gravidez, nem em simultâneo com IMAOs <sup>(2)</sup>

<sup>(1)</sup>IR, insuficiência renal

<sup>(2)</sup>IMAO, inibidores da monoaminoxidase

#### **d. Bloqueadores da entrada de cálcio (BECs)**

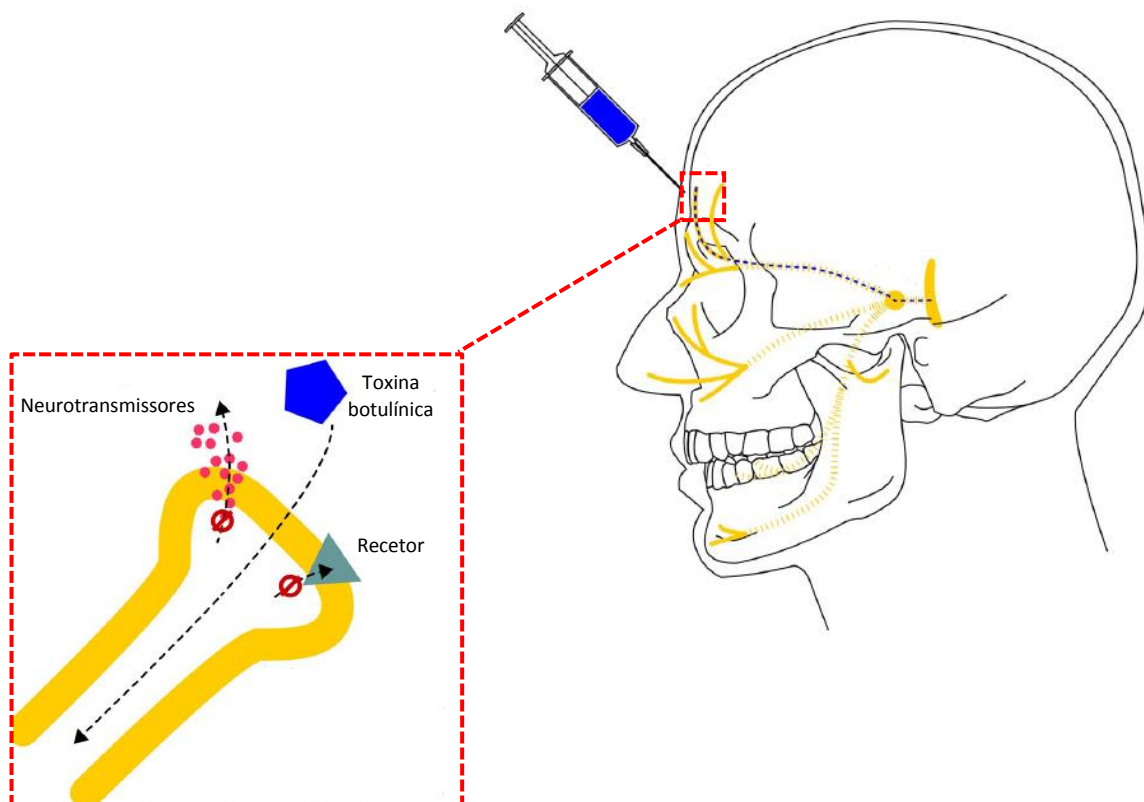
Os BECs, nomeadamente o verapamilo, nimodipina e a nicardipina (não comercializada em Portugal), têm vindo a ser utilizados na profilaxia das crises agudas de enxaqueca, porém a informação científica disponível é limitada (Ha e Gonzalez, 2019; Simón, 2019; INFARMED, I.P., 2020). O seu uso é aconselhado quando existe contra-indicação para bloqueadores- $\beta$  ou na presença de aura de duração prolongada e está contra-indicado em doentes com depressão, devido ao risco de exacerbação da mesma (Simón, 2019).

A flunarizina tem também demonstrado alguma eficácia, sendo o único fármaco desta classe a ser autorizado para a profilaxia da enxaqueca em crianças (Ha e Gonzalez, 2019; Simón, 2019).

#### **e. Toxina botulínica A**

A terapêutica com a toxina botulínica A foi aprovada pela *Food and Drug Administration* (FDA), em 2010 (Bohm, Stancapiano e Rozen, 2018). Este tratamento consiste na administração intramuscular de 155-195 unidades da toxina a cada três meses, num total 31 injeções, que devem ser administradas em vários pontos da cabeça e do pescoço (Bohm, Stancapiano e Rozen, 2018; Simón, 2019). Se o doente não responder ao tratamento nos primeiros 2 ou 3 ciclos, a terapêutica deve ser interrompida (Simón, 2019).

O mecanismo de ação da toxina não está ainda totalmente esclarecido, sendo no entanto proposto uma redução da ativação dos recetores pós-sinápticos, através da inibição da libertação para a fenda sináptica de neurotransmissores, incluindo a CGRP, pelos neurónios pré-sinápticos, interferindo na fusão das vesículas sinápticas com a membrana neuronal (**Figura 7. 1**) (Do, Hvedsrup e Schytz, 2018; Frederiksen *et al.*, 2018). Por outro lado, assume-se também que a toxina botulínica A regula a expressão celular dos recetores envolvidos na nociceção (Do, Hvedsrup e Schytz, 2018). Estudos demonstram que esta toxina tem efeitos não só a nível periférico, no local onde é administrada, mas também a nível central, o que sugere que esta se propaga pelas fibras nervosas do trigêmeo (**Figura 7. 1**) (Do, Hvedsrup e Schytz, 2018).



**Figura 7. 1 -** Propagação da toxina botulínica A através das fibras nervosas trigeminais e mecanismo de atuação hipotético da mesma, por possível inibição da libertação de neurotransmissores (ex.: CGRP, serotonina, substância P, noradrenalina) e bloqueio da sua ligação aos respetivos recetores. Adaptado de Do, Hvedsrup e Schytz, (2018).

A administração da toxina botulínica A está indicada apenas para o tratamento da enxaqueca crónica em adultos, não devendo ser usada perante um quadro episódico da doença (American Academy of Neurology, 2016; May e Schulte, 2016; Ha e Gonzalez, 2019). Na prática, está reservada para doentes que tenham já experimentado três terapêuticas profiláticas sem sucesso, quer por ineficácia, quer por insegurança, tendo evoluído assim para um quadro crónico (Bohm, Stancapiano e Rozen, 2018; Simón, 2019).

Os efeitos adversos mais comuns desta terapêutica incluem a ptose da pálpebra, fraqueza muscular e dor no local da administração (Do, Hvedsrup e Schytz, 2018; Simón, 2019).

## **7.2. Terapêutica sintomática das crises agudas de enxaqueca**

O tratamento sintomático da enxaqueca assenta nos seguintes princípios:

1. Intervenção precoce (Grimsrud e Singh, 2018; Simón, 2019);
2. Dose e via de administração adequadas (Grimsrud e Singh, 2018);
3. Coadministração de antieméticos ou fármacos procinéticos, para melhorar a absorção dos fármacos que tratam a enxaqueca (Grimsrud e Singh, 2018; Simón, 2019).

Com base nos princípios referidos, a terapêutica sintomática da enxaqueca tem como objetivo promover o alívio rápido dos sintomas, isto é, alcançar o estado de total ausência de dor, de forma a minimizar a incapacidade provocada pela patologia (Grimsrud e Singh, 2018; Burch, 2019). No entanto, este tipo de terapêutica deve ser usado com moderação, para que não se instale uma enxaqueca por uso excessivo de medicação (May e Schulte, 2016).

### **7.2.1. Terapêutica farmacológica**

A terapêutica farmacológica aguda é recomendada para a maioria dos doentes afetados pela enxaqueca (Gouveia e Parreira, 2018). Curiosamente, cerca de 78% dos doentes reporta a ocorrência de, aproximadamente, 2 crises mensais severas mesmo sob terapêutica profilática (Gouveia e Parreira, 2018).

A terapêutica sintomática atualmente instituída inclui várias classes farmacoterapêuticas em monoterapia ou em associação, tais como os AINEs, triptanos, derivados ergotamínicos (em desuso) e antieméticos, nomeadamente a metoclopramida e a domperidona (adjuvantes terapêuticos) (Burch, 2019; Digre, 2019; Simón, 2019). Os fármacos que apresentam maior eficácia são os triptanos (Gouveia e Parreira, 2018). Contudo, a taxa de adesão a esta terapêutica é reduzida, sobretudo devido à ocorrência de efeitos adversos (Gouveia e Parreira, 2018).

A abordagem terapêutica depende de fatores como a intensidade e frequência das crises, presença de vômitos, comorbilidades e preferências do doente (Simón, 2019). Geralmente, para crises leves a moderadas, são indicados os AINEs, ao passo que em crises moderadas a graves, são necessárias terapêuticas mais específicas, como os triptanos (Simón, 2019). As crises mais

graves devem ser tratadas em meio hospitalar, devido à necessidade de administração parentérica (Simón, 2019).

Em Portugal, considera-se que o uso de derivados ergotamínicos não deve ser rotineiramente empregue, já que a sua eficácia é modesta e os seus efeitos adversos são recorrentes e potencialmente graves (Simón, 2019). De momento, no nosso país, só existe disponível a ergotamina em associação com paracetamol, beladona, e cafeína (Simón, 2019; INFARMED, I.P., 2020). Por este motivo, a ergotamina e os seus derivados não serão abordados na presente monografia.

#### a. Anti-inflamatórios não esteroides (AINEs)

A terapêutica de primeira linha para crises leves a moderadas de enxaqueca é composta pelos AINEs (**Tabela 7. 4**) (Simón, 2019). Em alternativa, pode-se considerar o paracetamol, nas dosagens de 500 e 1000mg, porém a sua eficácia é menor (Simón, 2019).

**Tabela 7. 4 - Anti-inflamatórios e analgésicos atualmente utilizados na terapêutica sintomática das crises agudas de enxaqueca (Simón, 2019).**

Fármaco	Dose (mg)	D <sub>máx</sub> <sup>(2)</sup> (mg/dia)	Reações adversas	Contraindicações e Precauções
<b>Ibuprofeno</b>	400-600	2400	Sintomas GI <sup>(3)</sup> , úlceras, hemorragias, problemas CV <sup>(4)</sup> , toxicidade renal (doses elevadas, uso prolongado e/ou doentes de risco)	IR <sup>(5)</sup> ou IH <sup>(6)</sup> graves, histórico de úlcera ou hemorragia GI, ICC <sup>(7)</sup> , DII <sup>(8)</sup> , hipersensibilidade a AINEs. Usar com precaução em asmáticos e hipertensos
<b>Naproxeno</b>	500-1000	1500		
<b>Diclofenac</b>	50-100	200		
<b>Dexcetoprofeno</b>	25-50	75		
<b>AAS<sup>(1)</sup></b>	500-1000	4000	Efeitos antiplaquetários e GI	Hipersensibilidade, história de hemorragia associada a AINEs, risco hemorrágico, histórico de úlcera péptica ou asma induzidas por AINEs, IC <sup>(9)</sup> grave, adolescentes com idade inferior a 16 anos
<b>Paracetamol</b>	500-1000	4000	Hepatotoxicidade (doses elevadas)	Doença hepática grave

<sup>(1)</sup>AAS, ácido acetilsalicílico

<sup>(2)</sup>D<sub>máx</sub>, dose diária máxima

<sup>(3)</sup>GI, gastrointestinais

<sup>(4)</sup>CV, cardiovasculares

<sup>(5)</sup>IR, insuficiência renal

<sup>(6)</sup>IH, insuficiência hepática

<sup>(7)</sup>ICC, insuficiência cardíaca congestiva

<sup>(8)</sup>DII, doença inflamatória intestinal

<sup>(9)</sup>IC, insuficiência cardíaca

## b. Triptanos

Nas crises moderadas a graves de enxaqueca, o tratamento indicado consiste na toma de triptanos (Simón, 2019). Estes são moléculas agonistas dos recetores 1B/1D da serotonina (5-HT<sub>1B/1D</sub>), atuando por inibição da libertação de substâncias vasoativas, promovendo a vasoconstrição, e por bloqueio das vias de modulação da dor no tronco cerebral (Grimsrud e Singh, 2018; Mathew e Klein, 2019; Simón, 2019). Simultaneamente, inibem a libertação da CGRP (Digre, 2019). Uma vez que os triptanos são incapazes de atravessar a barreira hematoencefálica, considera-se que a ação destas moléculas é sobretudo periférica, atuando sobre o núcleo do nervo trigémeo (Vries, Villalón e MaassenVanDenBrink, 2020).

O interesse nestes fármacos surgiu após a descoberta de um défice de serotonina plasmática nos doentes (Grimsrud e Singh, 2018; Monteiro, 2019). Os triptanos foram a primeira classe farmacoterapêutica a ser desenvolvida especificamente para o tratamento das crises agudas de enxaqueca, representando atualmente a terapêutica *standard* (**Tabela 7. 5**) para tratamento das crises agudas de enxaqueca (Negro e Martelletti, 2019; Vries, Villalón e MaassenVanDenBrink, 2020).

Os triptanos utilizados atualmente podem ser divididos em dois grupos: (1) triptanos de ação rápida (sumatriptano, rizatriptano, eletriptano, almotriptano e zolmitriptano), com início de ação 30 a 60 minutos após a administração; (2) triptanos de ação prolongada (naratriptano e frovatriptano), com início de ação mais lento (Digre, 2019; Simón, 2019). Todos os triptanos estão disponíveis em formas farmacêuticas para administração *per os* (Simón, 2019). O zolmitriptano pode também ser administrado por via intranasal (Simón, 2019). Já o sumatriptano pode ser também administrado por via subcutânea (SC), porém em Portugal esta forma farmacêutica não se encontra ainda disponível (Simón, 2019). Estas vias alternativas são sobretudo aconselhadas quando a enxaqueca se instala rapidamente e é acompanhada por náuseas e vômitos (Peters, 2019).

**Tabela 7. 5 - Triptanos atualmente utilizados na terapêutica sintomática da enxaqueca (Simón, 2019).**

Fármaco	Dose (mg)	D <sub>máx</sub> <sup>(1)</sup> (mg/dia)	Reações adversas	Contraindicações e Precauções
<b>Sumatriptano</b> Oral Subcutânea	50-100 6	300 12	Rubor, tontura, sonolência, fadiga, dispneia, ansiedade, palpitações, parestesias <sup>(a)</sup> , sensação de dor ou pressão no peito, dor ou rigidez no pescoço, isquemia vascular periférica ou GI <sup>(2)</sup> , fenômenos de Raynaud <sup>(b)</sup> , complicações CV <sup>(3)</sup> (raro), síndrome serotoninérgico <sup>(c)</sup> quando administrados em simultâneo com ISRS <sup>(4)</sup> ou IRSN <sup>(5)</sup>	HTA não controlada, doença CV <sup>(3)</sup> , doença cerebrovascular, IH <sup>(6)</sup> grave, IR <sup>(7)</sup> grave (naratriptano, rizatriptano). Usar com precaução na presença de fatores de RCV <sup>(8)</sup> . Se necessário administrar um segundo triptano ou um fármaco ergotamínico, aguardar 24h após toma do primeiro. Espaçamento de duas semanas entre a toma de IMAOs <sup>(9)</sup> e triptanos
<b>Naratriptano</b>	2,5	5		
<b>Rizatriptano</b>	10	20		
<b>Almotriptano</b>	12,5	25		
<b>Eletriptano</b>	40-80	80		
<b>Frovatriptano</b>	2,5	5		
<b>Zolmitriptano</b> Oral Spray nasal	2,5 5	10 10		

<sup>(1)</sup>D<sub>máx</sub>, dose diária máxima

<sup>(2)</sup>GI, gastrointestinais

<sup>(3)</sup>CV, cardiovascular(es)

<sup>(4)</sup>ISRS, inibidores seletivos da recaptção de serotonina

<sup>(5)</sup>IRSN, inibidores da recaptção da serotonina e noradrenalina

<sup>(6)</sup>IH, insuficiência hepática

<sup>(7)</sup>IR, insuficiência renal

<sup>(8)</sup>RCV, risco cardiovascular

<sup>(9)</sup>IMAO, inibidores da monoaminoxidase

<sup>(a)</sup>Sensação de formigueiro, picada, dormência

<sup>(b)</sup>Alteração da coloração dos dedos dos pés ou das mãos após exposição ao frio

<sup>(c)</sup>Agitação, náuseas, palpitações, sudorese

No que concerne à segurança e tolerabilidade, os triptanos são geralmente bem tolerados, estando os de ação prolongada associados a uma menor ocorrência de efeitos adversos, comparativamente aos triptanos de ação rápida (Burch, 2019; Simón, 2019).

Para uma maior eficácia, os triptanos devem ser administrados precocemente, no início da cefaleia, antes que a sensibilização central se instale, já que estas moléculas são incapazes de atravessar a barreira hematoencefálica (Chan, Wei e Goadsby, 2019; Simón, 2019). Caso não haja resposta a uma primeira dose, a segunda dose só deve ser administrada, no mínimo, duas horas após a primeira administração (Simón, 2019). Desta forma, diminui-se também o risco de recorrência (Simón, 2019). Perante a ineficácia terapêutica de um triptano por três

crises consecutivas, é aconselhável mudar de triptano, aumentar a dose ou alterar a forma galénica (Simón, 2019).

Relativamente ao esquema terapêutico, este pode ser composto por um triptano em monoterapia ou em associação com um AINE, sendo a associação mais efetiva do que ambas as classes farmacoterapêuticas isoladas (Simón, 2019). A associação mais comum é composta pelo sumatriptano (50-100mg) e o naproxeno (500mg) (Simón, 2019).

Quando usados corretamente, os triptanos são considerados seguros (Negro e Martelletti, 2019). Porém, apresentam algumas limitações, incluindo: (1) aproximadamente apenas um terço dos doentes tratados com triptanos têm um alívio sintomático 2 horas após a sua toma; (2) 30 a 40% dos doentes tratados com triptanos têm cefaleias frequentes; (3) o uso deste tipo de medicação por dez ou mais dias por mês pode agravar o quadro de enxaqueca; (4) cerca de um terço dos doentes reporta recorrência da dor nas 24 horas seguintes à toma da medicação (Gouveia e Parreira, 2018; Negro e Martelletti, 2019).

Devido aos seus efeitos vasoconstritores, os triptanos devem ser usados com precaução em doentes com fatores de risco cardiovascular e estão contraindicados em doentes com patologia cardiovascular ou cerebrovascular instalada (Negro e Martelletti, 2019; Peters, 2019; Simón, 2019). O uso de triptanos deve também ser evitado perante casos de enxaqueca hemiplégica, enxaqueca com aura do tronco cerebral ou de enxaqueca com aura prolongada (Peters, 2019; Simón, 2019).

### **c. Antieméticos**

Aquando de uma crise de enxaqueca, é frequente ocorrer estase gástrica, induzindo náuseas e vômitos (Simón, 2019). Desta forma, a absorção gastrointestinal dos fármacos é menor (Simón, 2019).

No âmbito desta doença, os antieméticos (**Tabela 7. 6**) não devem ser usados em monoterapia, atuando como adjuvantes terapêuticos, na medida em que antagonizam os recetores da dopamina, minimizando o mau estar gastrointestinal associado à enxaqueca (Simón, 2019). Geralmente, recomenda-se a associação de metoclopramida oral a um AINE ou

triptano (Simón, 2019). Nos serviços de urgência, esta poderá ser administrada por via intravenosa, promovendo o esvaziamento gástrico (Simón, 2019).

A domperidona pode também ser utilizada, porém a sua eficácia está mal estabelecida (Simón, 2019). Outros antieméticos, como por exemplo o ondansetrom e o granisetrom, não são recomendados, uma vez que um dos seus efeitos adversos é a cefaleia (Simón, 2019).

**Tabela 7. 6 - Antieméticos utilizados como adjuvantes terapêuticos nas crises agudas de enxaqueca (Simón, 2019).**

<b>Fármaco</b>	<b>Dose (mg)</b>	<b>D<sub>máx</sub><sup>(1)</sup> (mg/dia)</b>	<b>Reações adversas</b>	<b>Contraindicações e Precauções</b>
<b>Metoclopramida</b>	10	30	Aumento de peso, tonturas, visão turva, xerostomia, transtornos extrapiramidais, sonolência, hipotensão postural, retenção urinária	É necessária precaução, sobretudo aquando da administração IV <sup>(2)</sup> , à população com RCV <sup>(3)</sup> . Não recomendado em situações crónicas.
<b>Domperidona</b>	10	30	Morte súbita, arritmias cardíacas	Usar com precaução em doentes com idade superior a 60 anos e doentes com patologia cardíaca. Evitar o uso prolongado

<sup>(1)</sup>D<sub>máx</sub>, dose diária máxima

<sup>(2)</sup>IV, intravenosa

<sup>(3)</sup>RCV, risco cardiovascular

### **7.3. Limitações da terapêutica**

A terapêutica convencional para o tratamento das crises agudas da enxaqueca, bem como para a profilaxia das mesmas apresenta ainda algumas limitações.

A nível profilático, verifica-se que os fármacos utilizados possuem, na sua maioria, efeitos adversos intoleráveis e que a sua eficácia não ultrapassa os 50%, o que leva a uma diminuição da adesão à terapêutica (Coppola *et al.*, 2016; Gouveia e Parreira, 2018). Estima-se que cerca de 50% dos doentes abandonem a terapêutica após 2 meses de tratamento (Gouveia e Parreira, 2018).

Relativamente à terapêutica sintomática, constata-se que o seu uso prolongado e recorrente (por mais de 10 dias/mês) pode induzir a evolução de um quadro episódico de enxaqueca para um quadro crónico, tornando-se inclusivamente refratária ao tratamento (Coppola *et al.*, 2016; Grimsrud e Singh, 2018).

## 8. Inovações terapêuticas no âmbito da enxaqueca

A enxaqueca constitui, ainda hoje, um desafio tanto para os profissionais de neurologia, como para os profissionais de medicina geral (Puledda e Goadsby, 2017). Idealmente, a terapêutica aplicada a esta patologia deve promover um rápido alívio sintomático e com o menor número de efeitos adversos, permitindo ao doente cumprir as suas tarefas diárias (Grimsrud e Singh, 2018). No entanto, a maioria das classes farmacoterapêuticas utilizadas não foram desenvolvidas especificamente para a enxaqueca, mas sim para outras patologias, como hipertensão, epilepsia e depressão (Schwedt, 2018).

As opções terapêuticas vigentes atuam sobre vários neurotransmissores, expondo os doentes a uma grande variedade de efeitos adversos, o que, conseqüentemente, dificulta o estabelecimento de um regime terapêutico adequado e diminui a adesão à terapêutica (Puledda e Goadsby, 2017; Grimsrud e Singh, 2018; Chan e Goadsby, 2019). Desta forma, verifica-se uma eficácia terapêutica reduzida (40-50%), observada na maioria dos estudos (Puledda e Goadsby, 2017; Grimsrud e Singh, 2018).

A baixa eficácia terapêutica está associada ao risco de transformação da enxaqueca, o que, aliado à sua falta de segurança, torna imperativo o desenvolvimento de novas estratégias terapêuticas mais específicas, mais eficazes e mais seguras, a fim de minimizar os efeitos negativos desta patologia e os efeitos adversos provocados pelas terapêuticas farmacológicas aplicadas (Puledda e Goadsby, 2017; Gouveia e Parreira, 2018; Chan e Goadsby, 2019; Negro e Martelletti, 2019; Viganò *et al.*, 2019; Volta *et al.*, 2020). Tal só é possível devido aos mais recentes desenvolvimentos na área da fisiopatologia da enxaqueca (Grimsrud e Singh, 2018).

A neuromodulação é uma das estratégias emergentes para o tratamento de cefaleias primárias, que pretende minimizar as possíveis interações medicamentosas e os efeitos adversos associados às opções terapêuticas disponíveis atualmente (Puledda e Goadsby, 2017).

Para além da neuromodulação, têm também vindo a ser desenvolvidos fármacos cujo alvo terapêutico é a CGRP ou o seu recetor, sendo de notar que existem já anticorpos monoclonais e moléculas antagonistas da CGRP que demonstraram ser eficazes, tendo-se verificado o alívio sintomático total em 32% dos doentes em estudo (Kee, Kodji e Brain, 2018). Porém, atendendo ao facto de a CGRP possuir propriedades cardioprotetoras, são colocadas ainda questões acerca da segurança destas opções terapêuticas a nível cardiovascular (Kee, Kodji e Brain, 2018).

## 8.1. Inovações na terapêutica não farmacológica

A terapêutica atualmente instituída para a enxaqueca é sobretudo farmacológica. A sua falta de eficácia e segurança levou a que nos últimos anos fossem estudadas opções terapêuticas não farmacológicas, incluindo modificações da dieta, neuromodulação e acupuntura como terapêuticas profiláticas (Coppola *et al.*, 2016; Marashly e Bohlega, 2017; Chou *et al.*, 2019; Simón, 2019).

Na presente monografia, serão apenas exploradas as técnicas de neuromodulação, sobretudo não invasivas, com maior potencial para profilaxia e/ou tratamento sintomático da enxaqueca.

### 8.1.1. Neuromodulação ou Neuroestimulação

Nas últimas décadas, a neuromodulação tem vindo a ser estudada como potencial alternativa terapêutica para indivíduos afetados por cefaleias primárias severas e refratárias ao tratamento, já que esta metodologia é capaz de modificar a plasticidade neuronal, contrariando o estado de hiperexcitabilidade neuronal que se observa na enxaqueca (Cvetkovic e Jensen, 2019; Viganò *et al.*, 2019). Estas técnicas consistem na estimulação periférica e/ou central do sistema nervoso, com recurso a corrente elétrica ou a um campo magnético flutuante, com o objetivo de interferir com os mecanismos que estão envolvidos na cefaleia e, desta forma, promover um alívio sintomático, suprimindo a dor (Puledda e Shields, 2018; Cvetkovic e Jensen, 2019).

O recurso a este tipo de métodos tem efeito imediato, pelo que pode ser usado como terapêutica sintomática, constituindo uma alternativa às terapias orais ou invasivas convencionais (Puledda e Shields, 2018). Porém, se forem usados cronicamente podem também ter ação preventiva a longo prazo (Puledda e Shields, 2018). Desta forma, a neuromodulação constitui uma potencial alternativa terapêutica para a enxaqueca, sobretudo a enxaqueca crónica, já que esta é resultado de uma má adaptação progressiva do cérebro aos estímulos sensoriais que, à partida, pode ser revertida (Viganò *et al.*, 2019).

Vários procedimentos de neuromodulação, invasivos e não invasivos (**Tabela 8. 1**), têm vindo a ser desenvolvidos para prevenção da enxaqueca, passando pela estimulação

transcraniana (com estímulo elétrico ou magnético), estimulação dos nervos supraorbital, vago e occipital, estimulação elétrica percutânea do mastoide, estimulação do segmento cervical da coluna vertebral e estimulação vestibular calórica (Schwedt, 2018).

**Tabela 8. 1 - Técnicas de neuromodulação em estudo para o tratamento profilático e sintomático da enxaqueca e respetivos mecanismos de ação propostos e indicações terapêuticas (Puleda e Shields, 2018; Digre, 2019; Najib, Frey e Watson, 2019).**

	<b>Técnica de neuromodulação</b>	<b>Possível mecanismo de ação</b>	<b>Indicação</b>
<b>Métodos não invasivos de neuromodulação</b>	<b>Estimulação transcutânea supraorbital</b>	Inibição da nociceção e modulação da atividade do gânglio trigeminal	Profilaxia e tratamento sintomático da enxaqueca em indivíduos com mais de 18 anos de idade
	<b>Estimulação não invasiva do nervo vago</b>	Inibição do sistema trigémino-vascular através da ativação do nervo vago	Profilaxia e tratamento sintomático da enxaqueca em indivíduos com mais de 18 anos de idade
	<b>Estimulação magnética transcraniana</b>	Modificação da excitabilidade cortical, inibição da depressão cortical alastrante e inibição da atividade do glutamato extracelular	Profilaxia e tratamento sintomático da enxaqueca em indivíduos com mais de 12 anos de idade
	<b>Estimulação elétrica transcraniana direta</b>	Modificação da excitabilidade neuronal	Não aprovado
	<b>Estimulação percutânea do mastoide</b>	Modificação da atividade do complexo trigémino-cervical e/ou núcleo fastigial	Não aprovado
	<b>Estimulação vestibular calórica</b>	Modulação da atividade do tronco cerebral	Não aprovado
<b>Métodos invasivos de neuromodulação</b>	<b>Estimulação do nervo occipital</b>	Periférico: inibição da nociceção das fibras-C e fibras-A $\delta$ Central: normalização da atividade das regiões do SNC envolvidas no processamento da dor	Não aprovado
	<b>Estimulação do segmento cervical da coluna vertebral</b>	Modulação da atividade do complexo trigémino-cervical	Não aprovado

### **8.1.1.1. Métodos de neuromodulação não invasivos**

O conceito de neuromodulação tem vindo a ser usado no âmbito das cefaleias, porém tem sido aplicado com recurso a métodos muito invasivos, como é o caso da estimulação cerebral profunda (Starling, 2018). Ao longo dos anos, as técnicas de neuromodulação têm vindo a desenvolver-se no sentido de metodologias cada vez menos invasivas e melhor toleradas (Starling, 2018). Na sua maioria, estas técnicas podem ser aplicadas em adultos e crianças a partir dos 12 anos de idade.

Este conceito assenta na premissa de que a estimulação não invasiva de áreas específicas do cérebro é capaz de modificar a excitabilidade neuronal por longos períodos, e não apenas no momento da sua aplicação (Viganò *et al.*, 2019).

Os métodos de neuromodulação não invasivos a ser desenvolvidos para a profilaxia e tratamento da enxaqueca incluem:

- 1) Estimulação transcutânea supraorbital;
- 2) Estimulação não invasiva do nervo vago;
- 3) Estimulação magnética transcraniana;
- 4) Estimulação elétrica transcraniana direta;
- 5) Estimulação elétrica percutânea do mastoide;
- 6) Estimulação vestibular calórica.

### a. Estimulação transcutânea supraorbital

O mecanismo da estimulação transcutânea dos nervos supraorbital e supratrocLEAR passa, possivelmente, pela inibição da transmissão nociceptiva e modulação da atividade do gânglio trigeminal (Starling, 2018; Cvetkovic e Jensen, 2019). Este procedimento consiste na colocação de um dispositivo constituído por um eléctrodo que deve ser posicionado na frente, de forma a despoletar potenciais de ação nas fibras nervosas supraorbitais e supratrocLEARES através da passagem de corrente eléctrica (**Figura 8.1.**) (Chou *et al.*, 2019).



**Figura 8. 1** - Posicionamento do dispositivo de estimulação supraorbital Cefaly®. O dispositivo gera impulsos eléctricos que estimulam as ramificações supraorbital e supratrocLEAR do nervo oftálmico bilateralmente. Adaptado de Grimsrud e Singh, (2018); Puledda e Shields, (2018) e Chou *et al.*, (2019).

O tratamento é, geralmente, realizado em sessões de 20 minutos, pelo menos, uma vez por dia (Grimsrud e Singh, 2018; Cvetkovic e Jensen, 2019). Estudos comprovam que o uso diário deste dispositivo por um período de 3 meses, como medida preventiva, é capaz de reduzir a duração das crises de enxaqueca em cerca de 30% (Grimsrud e Singh, 2018; Puledda e Shields, 2018).

No que diz respeito a efeitos adversos, em alguns estudos foram observados intolerância, dor ou reacção local, parestesia (mais comum), sonolência, fadiga, insónia, cefaleia e alodínia

(Grimsrud e Singh, 2018; Cvetkovic e Jensen, 2019). Porém, esta técnica é geralmente bem tolerada (Starling A. , 2018).

Dada a sua eficácia e segurança, a estimulação transcutânea supraorbital foi aprovada pela FDA para prevenção (março de 2014) e tratamento sintomático (novembro de 2017) das crises de enxaqueca (U.S. Food and Drug Administration, 2014; Coder, 2017; Grimsrud e Singh, 2018; Starling, 2018; Cvetkovic e Jensen, 2019). Segundo os fabricantes, esta tecnologia pode ser utilizada por mulheres grávidas e crianças com menos de 8 anos de idade, porém tal não foi ainda comprovado (Starling A. , 2018).

O dispositivo Cefaly® pode ser adquirido na Europa, América do Norte e Austrália (Puledda e Shields, 2018).

## **b. Estimulação não invasiva do nervo vago**

Inicialmente, a estimulação do nervo vago era utilizada como terapêutica não farmacológica da epilepsia e depressão, sendo realizada através de um método invasivo (Puledda e Shields, 2018). O interesse desta terapia na enxaqueca surgiu ao serem observadas melhorias nos doentes afetados simultaneamente por esta patologia e as anteriormente mencionadas (Puledda e Shields, 2018; Starling, 2018).

O mecanismo de atuação da estimulação não invasiva do nervo vago no âmbito da enxaqueca não está ainda totalmente clarificado, propondo-se que a ativação dos neurónios aferentes do nervo vago inibe a atividade do sistema trigémino-vascular, suprimindo a atividade dos neurónios nociceptivos trigeminais de segunda ordem, e do glutamato extracelular a nível do SNC (Puledda e Shields, 2018; Tassorelli *et al.*, 2018; Cvetkovic e Jensen, 2019; Viganò *et al.*, 2019). Em modelos animais foi observada a inibição da nocicepção dos neurónios do complexo trigémino-vascular e a diminuição da concentração extracelular de glutamato no núcleo caudado do nervo trigêmeo, comprovando a hipótese descrita de que a estimulação do nervo vago inibe o sistema trigémino-vascular a nível central, modulando a via ascendente da nocicepção (Puledda e Goadsby, 2017; Tassorelli *et al.*, 2018; Viganò *et al.*, 2019). Por outro lado, existe também a hipótese de a ativação do nervo vago inibir a atividade de várias áreas do cérebro, incluindo o tálamo e o hipotálamo (Starling, 2018; Yap *et al.*, 2020).

Os dados acerca da sua eficácia e tolerabilidade obtidos em diversos estudos são consistentes, o que torna a estimulação não invasiva do nervo vago numa boa alternativa para uso agudo frequente ou para uso preventivo, quer em monoterapia, quer em associação com terapêuticas farmacológicas, evitando assim a ocorrência de interações medicamentosas e diminuindo a necessidade da toma de medicação para alívio sintomático (Tassorelli *et al.*, 2018).

Este método consiste na aplicação transcutânea de corrente elétrica (5000Hz) na ramificação cervical do nervo vago, com recurso a um dispositivo portátil de autoadministração (**Figura 8. 2**), aprovado pela FDA no ano de 2018 para terapêutica profilática e sintomática da enxaqueca (electroCore, 2018; Puledda e Shields, 2018; Starling, 2018; Cvetkovic e Jensen, 2019; Yap *et al.*, 2020).

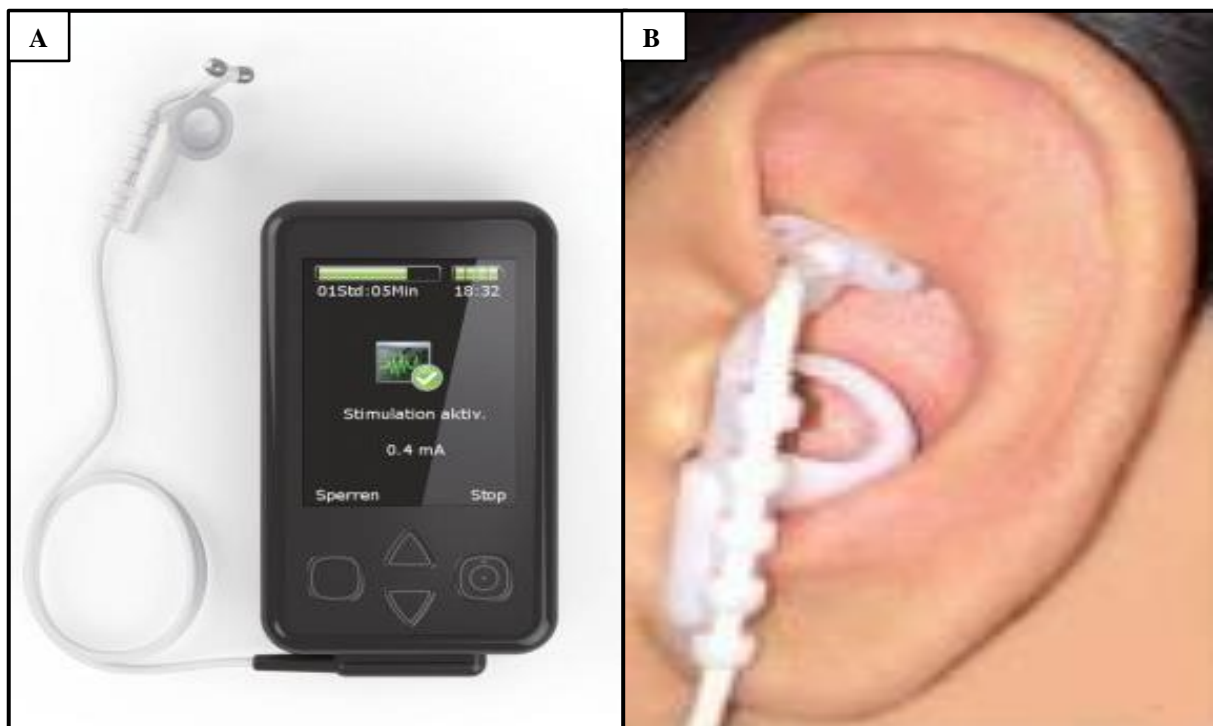
O tratamento profilático com recurso à estimulação não invasiva do nervo vago consiste na aplicação diária de corrente elétrica por 2 minutos, três vezes ao dia (electroCore, 2019). Como terapêutica sintomática, deve ser realizada uma estimulação assim que se inicia a dor (electroCore, 2019). Caso esta permaneça, pode ser aplicada mais uma estimulação, 20 minutos após o término da primeira (electroCore, 2019). Se ainda assim não se verificar o alívio sintomático, pode ser aplicada uma terceira estimulação, 20 minutos após a segunda (electroCore, 2019). Na eventualidade de a dor ainda permanecer após as três aplicações, deve-se aguardar 2 horas e aplicar mais duas estimulações, igualmente espaçadas 20 minutos entre si (electroCore, 2019).



**Figura 8. 2** - Estimulação não invasiva do nervo vago – gammaCore®. (A) Dispositivo gammaCore® para aplicação de corrente elétrica no nervo vago, a nível da cervical; (B) Posicionamento correto do dispositivo. Adaptado de World Records Union, (2018).

No que diz respeito a efeitos adversos, a estimulação não invasiva do nervo vago pode provocar uma irritação cutânea ligeira no local de aplicação, contração muscular do esternocleidomastóideo, rigidez do pescoço, aumento da frequência da micção, dor nos ombros e rouquidão (Cvetkovic e Jensen, 2019).

Um outro dispositivo aprovado para tratamento da epilepsia (NEMOS® - **Figura 8. 3**) está também a ser estudado para aplicação no âmbito da enxaqueca (Yap *et al.*, 2020). Este é também um dispositivo portátil, mas tem como alvo a ramificação auricular do nervo vago (Yap *et al.*, 2020). Porém, nos estudos realizados no âmbito da enxaqueca, os resultados não demonstraram a utilidade deste dispositivo, uma vez que não foram observadas diferenças estatisticamente significativas na redução da duração das crises de enxaqueca entre o grupo controlo e o grupo tratado com esta técnica de neuromodulação (Vigànò *et al.*, 2019).



**Figura 8. 3** - Estimulação não invasiva do nervo vago – NEMOS®. (A) Dispositivo NEMOS® de aplicação auricular para estimulação do nervo vago aprovado para tratamento da epilepsia refratária ao tratamento farmacológico; (B) Correta colocação do dispositivo auricular. Adaptado de Yap *et al.*, (2020).

### c. Estimulação magnética transcraniana

A estimulação magnética transcraniana (**Figura 8. 4**) constitui uma ferramenta da neurociência há cerca de três décadas, sendo utilizada maioritariamente para diagnóstico e tratamento de patologias neurológicas e psiquiátricas, sem ocorrência de efeitos adversos significantes a curto e longo prazo (Barker e Shields, 2017; Puledda e Shields, 2018; Starling, 2018).

Este método assenta na lei da indução eletromagnética, consistindo na aplicação de um campo magnético flutuante de forma a induzir uma corrente elétrica capaz de despoletar a despolarização neuronal, modificando a excitabilidade cortical e, possivelmente, inibindo a depressão cortical alastrante (Barker e Shields, 2017; Puledda e Shields, 2018; Starling, 2018; Cvetkovic e Jensen, 2019; Stilling *et al.*, 2019). Alguns estudos demonstram que o uso frequente desta técnica de neuromodulação é capaz de modificar também a transmissão dopaminérgica e reduzir a hiperexcitabilidade neuronal, modulando a nociceção entre o tálamo e o gânglio trigeminal (Grimsrud e Singh, 2018).

O interesse desta técnica no âmbito da enxaqueca surgiu após ser observada a inibição da depressão cortical alastrante em estudos realizados em modelos animais (Puledda e Shields, 2018). Atualmente, é aplicado tanto na profilaxia, como no alívio sintomático da enxaqueca com aura, tendo sido aprovado pela FDA em maio de 2014 para tratamento sintomático e em setembro de 2017 para tratamento profilático (eNeura, 2017; Starling, 2018; Cvetkovic e Jensen, 2019; Digre, 2019; Stilling *et al.*, 2019). Por outro lado, foi-lhe também concedida a marcação CE, sendo assim permitida a sua comercialização no espaço económico europeu (Starling *et al.*, 2018).



**Figura 8. 4** - Estimulação magnética transcraniana (A) Dispositivo sTMS<sup>TM</sup> mini utilizado no tratamento profilático e sintomático da enxaqueca. (B) Posicionamento do dispositivo durante o tratamento. Adaptado de eNeura, (2017).

O recurso a esta metodologia deve ser evitado em doentes com *pacemaker* ou outros dispositivos que possam ser danificados pelo campo magnético (Cvetkovic e Jensen, 2019).

Os efeitos adversos mais comuns incluem cefaleia, dor local, parestesias, enxaqueca, zumbidos, sinusite, alterações de humor, fadiga e, menos frequentemente, tonturas (Cvetkovic e Jensen, 2019; Stilling *et al.*, 2019). Todavia, a estimulação magnética transcutânea é, geralmente, bem tolerada, o que a torna uma boa alternativa terapêutica sobretudo para os doentes idosos, mais propensos a comorbilidades e polimedicados (Barker e Shields, 2017; Starling, 2018; Cvetkovic e Jensen, 2019). Uma vez que se revela bastante seguro e tolerável, pode também constituir uma alternativa para o tratamento da enxaqueca em crianças (Starling A. , 2018).

#### **d. Estimulação elétrica transcraniana direta**

A estimulação elétrica transcraniana direta é uma técnica que, tal como a estimulação magnética transcraniana, modula a atividade cortical, induzindo modificações reversíveis da excitabilidade dos neurónios, afetando o seu potencial de membrana (Puledda e Goadsby, 2017; Puledda e Shields, 2018). Como tal, tem vindo a ser apontada como uma promissora terapêutica profilática da enxaqueca (Singh, Ailani e Robbins, 2019).

Este método consiste na aplicação de uma corrente elétrica através de elétrodos aplicados sobre o couro cabeludo (Volta *et al.*, 2020). O posicionamento dos elétrodos é determinante para a direção e distribuição espacial da corrente elétrica, influenciando a eficácia do tratamento (Volta *et al.*, 2020). A estimulação elétrica transcraniana direta tem vindo a ser destacada como potencialmente benéfica nas situações de dor crónica, mas os resultados obtidos em vários estudos têm sido inconsistentes, provando que esta técnica de estimulação é fortemente influenciada pelo local onde são colocados os elétrodos e pela sua polaridade (Volta *et al.*, 2020). A posição ideal dos elétrodos para uma maior eficácia no tratamento da enxaqueca está ainda por descobrir (Volta *et al.*, 2020).

Esta técnica tem como vantagem sobre a estimulação magnética transcraniana o seu custo e um menor perfil de efeitos adversos (Stilling *et al.*, 2019). Os efeitos adversos mais comuns incluem desconforto, sensação de queimadura ou comichão no local de aplicação dos elétrodos (Stilling *et al.*, 2019).

#### **e. Estimulação vestibular calórica**

A estimulação vestibular calórica é uma técnica de neuromodulação usada há já muito tempo para confirmar a morte cerebral (Grimsrud e Singh, 2018). Recentemente, foi colocada a hipótese de esta técnica apresentar algum potencial terapêutico no âmbito da profilaxia da enxaqueca com ou sem aura, já que modula áreas cerebrais implicadas na fisiopatologia da mesma (Grimsrud e Singh, 2018; Singh, Ailani e Robbins, 2019).

Este método de neuromodulação não invasivo consiste na estimulação termoelétrica do tronco cerebral de forma a modular a sua atividade (Grimsrud e Singh, 2018). Num estudo realizado com o objetivo de avaliar a eficácia e segurança da estimulação vestibular calórica no âmbito da enxaqueca, foram obtidos resultados positivos, tendo-se verificado uma redução da duração das crises de enxaqueca logo no primeiro mês de tratamento (Grimsrud e Singh, 2018). Por outro lado, não foram observados efeitos adversos graves, tendo sido reportada a ocorrência de tonturas, náuseas, zumbidos, desconforto auricular e dor no pescoço (Grimsrud e Singh, 2018; Singh, Ailani e Robbins, 2019). Esta técnica de neuromodulação não foi ainda aprovada pela FDA para profilaxia da enxaqueca, sendo necessária a realização de mais estudos (Digre, 2019; Singh, Ailani e Robbins, 2019).

#### **f. Estimulação elétrica percutânea do mastoide**

A estimulação elétrica percutânea do mastoide consiste na aplicação de uma corrente elétrica através da pele, por trás das orelhas, de forma a modificar a atividade do complexo trigémino-cervical e/ou do núcleo fastigial, no cerebelo (Puledda e Shields, 2018; Najib, Frey e Watson, 2019; Singh, Ailani e Robbins, 2019). Segundo este mecanismo é possível suprimir ondas de despolarização semelhantes à depressão cortical alastrante (Grimsrud e Singh, 2018; Singh, Ailani e Robbins, 2019).

Esta técnica de neuromodulação tem vindo a ser estudada como potencial alternativa terapêutica para a profilaxia da enxaqueca com ou sem aura (Singh, Ailani e Robbins, 2019). Num dos estudos realizados, a corrente elétrica foi aplicada diariamente, durante 45 minutos, num período de 3 meses, tendo-se observado uma redução de 58,2% e de 65% na duração média e frequência das crises, respetivamente (Juan, *et al.*, 2017). No terceiro mês de tratamento, a maioria dos indivíduos obteve uma diminuição de 75% na duração das crises (Juan *et al.*, 2017).

Tais resultados apontam para que a estimulação elétrica percutânea do mastoide seja benéfica na prevenção da enxaqueca, porém são necessários estudos adicionais (Juan *et al.*, 2017).

Esta técnica não está ainda a ser comercializada nos EUA, nem na Europa, mas é já utilizada há muitos anos na China (Juan *et al.*, 2017; Singh, Ailani e Robbins, 2019).

#### **8.1.1.2. Métodos de neuromodulação invasivos**

Os métodos de neuromodulação invasivos estão reservados para quadros de enxaqueca com caráter refratário, em que o doente já tenha recorrido tanto a medidas farmacológicas como à estimulação não invasiva sem resultados positivos (Puledda e Goadsby, 2017). No entanto, à exceção da estimulação do segmento cervical da coluna vertebral, estes métodos não têm demonstrado grande benefício na profilaxia e tratamento da enxaqueca e os custos a elas associados tornam estas técnicas impraticáveis (Puledda e Shields, 2018).

A técnica de estimulação da coluna cervical visa modular a atividade do complexo trigémino-cervical, através da aplicação de uma corrente elétrica que é gerada a partir de elétrodos implantados na cervical (Puledda e Shields, 2018). Esta técnica de neuromodulação tem vindo a ser estudada para aplicação na enxaqueca crónica refratária ao tratamento, sendo apontada como potencial alternativa terapêutica (Puledda e Shields, 2018). Num dos estudos realizados, foi observada uma redução de mais de 50% da intensidade da dor em mais de dois terços dos participantes (Puledda e Shields, 2018).

#### **i. Vantagens da neuromodulação**

A neuromodulação constitui uma modalidade terapêutica que permite reduzir o uso de medicamentos e o número de interações medicamentosas, demonstrando ser eficaz e segura para populações mais vulneráveis, como mulheres grávidas, crianças e idosos polimedicados (Puledda e Goadsby, 2017; Digre, 2019).

## **ii. Desvantagens da neuromodulação**

A elevada frequência de efeitos adversos (métodos invasivos) aliada aos custos elevados das técnicas de neuromodulação constitui uma desvantagem (Puledda e Shields, 2018). Por outro lado, estas técnicas estão contraindicadas em indivíduos que possuam dispositivos médicos, como por exemplo, *pacemakers* ou implantes cocleares (Digre, 2019).

## 8.2. Inovações na terapêutica farmacológica

Devido à necessidade de terapêuticas mais específicas, eficazes e seguras para profilaxia e tratamento da enxaqueca, têm vindo a ser desenvolvidos novos compostos que atuam sobre os mecanismos fisiopatológicos propostos para esta patologia, incluindo os *ditans*, *gepants* e anticorpos monoclonais anti-CGRP e anti-recetor da CGRP (Vries, Villalón e MaassenVanDenBrink, 2020).

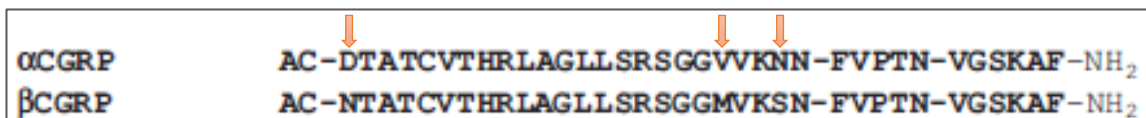
### 8.2.1. A CGRP e o seu recetor como alvos terapêuticos

Nas últimas três décadas, a CGRP tem vindo a ser apontada como um constituinte fundamental do mecanismo fisiopatológico da enxaqueca, sendo considerada por alguns autores uma causa necessária e suficiente para desencadear uma crise aguda, estando também associada ao processo de sensibilização periférica e central a longo prazo (Tepper, 2018; Benemei e Dussor, 2019; Fraser *et al.*, 2019; Russo, 2019; Wattiez, Sowers e Russo, 2020). Tal ideia foi proposta pela primeira vez em 1985 e veio a ser corroborada por estudos posteriormente efetuados, nos quais se verificou que: (1) a CGRP é libertada durante as crises de enxaqueca; (2) a concentração de CGRP diminui após a administração de triptanos, nomeadamente o sumatriptano; (3) a administração intravenosa de CGRP é capaz de despoletar sintomatologia semelhante à enxaqueca (Deen *et al.*, 2017; Hargreaves e Olesen, 2019; Negro e Martelletti, 2019). Por outro lado, verificou-se também que a concentração de CGRP diminui na fase interictal (Tepper, 2018). Porém, nos indivíduos com diagnóstico de enxaqueca crónica, o mesmo não acontece, mantendo-se a concentração do neurotransmissor elevada (Grimsrud e Singh, 2018; Negro e Martelletti, 2019).

A CGRP é o neurotransmissor mais abundante no sistema trigémino-vascular, sendo expresso tanto pelo SNC, como também pelo SNP (Deen *et al.*, 2017; Edvinsson, 2017; Kee, Kodji e Brain, 2018; Benemei e Dussor, 2019; Close *et al.*, 2019; Hargreaves e Olesen, 2019; Hendrikse *et al.*, 2019; Iyengar *et al.*, 2019; Messlinger e Russo, 2019; Belin, Ran, e Edvinsson, 2020; Qubty e Patniyot, 2020; Wattiez, Sowers e Russo, 2020). Este neurotransmissor é constituído por 37 aminoácidos e está envolvido em vários processos do organismo, tais como a modulação da dor, inflamação neurogénica, manutenção do tónus vascular cerebral, dilatação arterial, cicatrização de feridas e regulação da glucose (Edvinsson, 2017; Kee, Kodji e Brain,

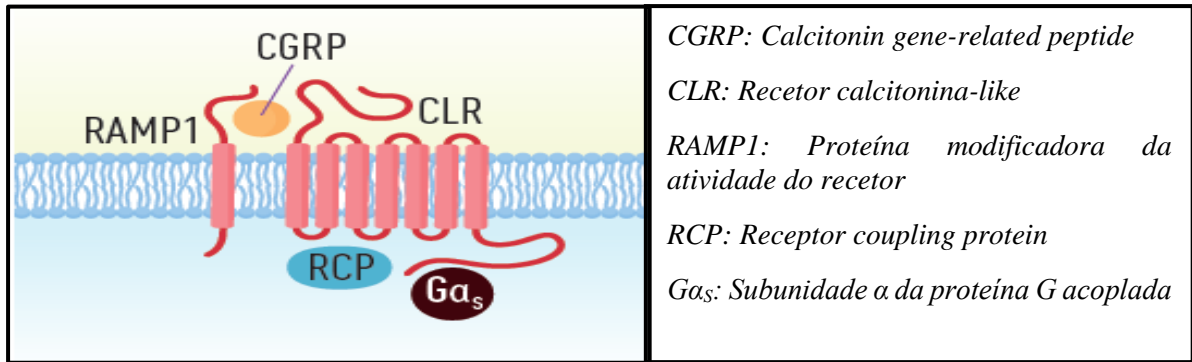
2018; Benemei e Dussor, 2019; Hargreaves e Olesen, 2019; Hendrikse *et al.*, 2019; Iyengar *et al.*, 2019; Belin, Ran, e Edvinsson, 2020; Qubty e Patniyot, 2020; Spindler e Ryan, 2020; Wattiez, Sowers e Russo, 2020). Atualmente, é considerada a substância endógena com maior capacidade vasodilatadora e são-lhe atribuídas propriedades cardioprotetoras, que lhe permitem ser associada à prevenção da hipertensão arterial, eventos isquémicos (quer cardíacos, quer cerebrais) e insuficiência cardíaca após enfarte agudo do miocárdio (Mathew e Klein, 2019; Negro e Martelletti, 2019; Qubty e Patniyot, 2020; Wattiez, Sowers e Russo, 2020).

No ser humano, é possível encontrar duas isoformas deste neurotransmissor:  $\alpha$ -CGRP e  $\beta$ -CGRP (Deen *et al.*, 2017; Kee, Kodji e Brain, 2018; Benemei e Dussor, 2019; Hargreaves e Olesen, 2019; Hendrikse *et al.*, 2019; Belin, Ran, e Edvinsson, 2020; Qubty e Patniyot, 2020). Estas apresentam 94% de similaridade, diferindo apenas em 3 aminoácidos (posições 3, 22 e 25) (**Figura 8. 5**). No que diz respeito à sua localização, a  $\alpha$ -CGRP pode ser encontrada nos neurónios primários aferentes das meninges, ao passo que a  $\beta$ -CGRP é maioritariamente encontrada no sistema nervoso entérico (Deen *et al.*, 2017; Chan, Wei e Goadsby, 2019; Hargreaves e Olesen, 2019).



**Figura 8. 5** - Sequência de aminoácidos das formas  $\alpha$  e  $\beta$  da CGRP humana. Adaptado de Hendrikse *et al.*, (2019).

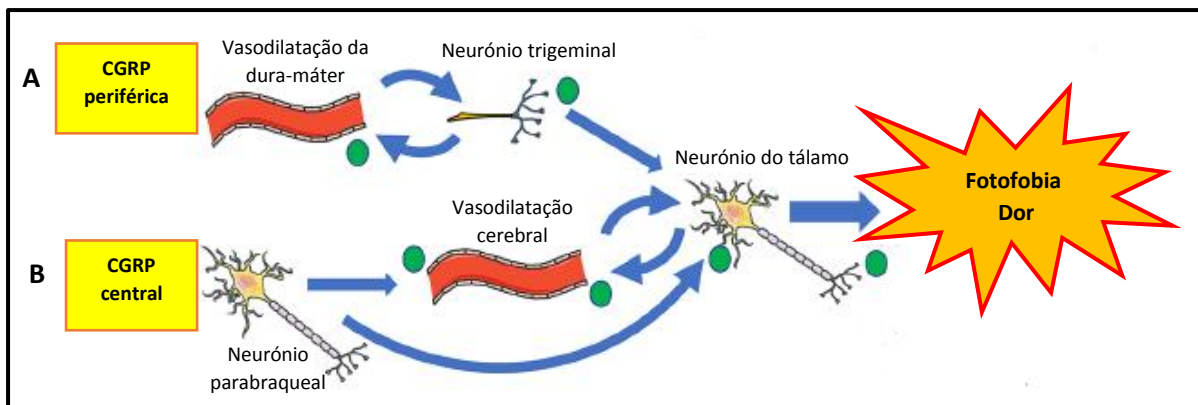
A forma que parece estar envolvida na patogénese da enxaqueca e de outras cefaleias primárias é a  $\alpha$ -CGRP (Benemei e Dussor, 2019; Negro e Martelletti, 2019; Qubty e Patniyot, 2020). Esta é expressa pelas fibras-C dos neurónios nociceptivos do sistema trigémino-vascular e exerce a sua função através da estimulação do seu recetor (**Figura 8. 6**), que é expresso pelas fibras-A $\delta$  dos neurónios do trigêmeo, tálamo, hipotálamo, amígdala, córtex cerebral, parede dos vasos sanguíneos intracranianos, dura-máter e tronco cerebral (Gouveia e Parreira, 2018; Varma *et al.*, 2018; Haanes e Edvinsson, 2019; Iyengar *et al.*, 2019).



**Figura 8. 6-** Representação esquemática da estrutura do recetor da CGRP. O recetor da  $\alpha$ -CGRP consiste num heterómero composto por duas proteínas transmembranares (CLR e RAMP1) e duas proteínas citoplasmáticas (RCP e  $G\alpha_s$ ). O domínio de ligação à CGRP encontra-se na interface entre as proteínas transmembranares e as proteínas citoplasmáticas. Adaptado de Belin, Ran e Edvinsson, (2020).

Aparentemente, a CGRP é incapaz de atravessar a barreira hematoencefálica, o que leva a crer que a CGRP periférica é a mais importante no desencadeamento e amplificação das crises de enxaqueca, mediando a inflamação que ocorre a nível da dura-máter e do gânglio trigeminal (Su e Yu, 2018; Wattiez, Sowers e Russo, 2020). Contudo, o mecanismo segundo o qual atua não é ainda totalmente conhecido (Close *et al.*, 2019; Edvinsson, Haanes e Warfvinge, 2019; Iyengar *et al.*, 2019).

Nos dias de hoje, pensa-se que o fenómeno de depressão cortical alastrante esteja na base do aumento da síntese e libertação da CGRP, tanto a nível central, como periférico (**Figura 8. 7**) (Close *et al.*, 2019). A CGRP libertada liga-se então aos seus recetores localizados no músculo liso das paredes das artérias, provocando a dilatação das artérias intracranianas (Spindler e Ryan, 2020). Simultaneamente, o neurotransmissor induz alterações na atividade sinalizadora de substâncias intracelulares envolvidas no processamento da dor, como por exemplo a adenosina monofosfato cíclica (cAMP) (Edvinsson, Haanes e Warfvinge, 2019). Por sua vez, estas alterações induzem um aumento na expressão de citocinas na dura-máter e, possivelmente, nos corpos celulares e células da glia do gânglio do trigêmeo (Edvinsson, Haanes e Warfvinge, 2019). Segundo um mecanismo de feedback positivo, há aumento da libertação de CGRP (Close *et al.*, 2019).



**Figura 8. 7** –Provável mecanismo de atuação da CGRP, a nível central e periférico. (A) A CGRP periférica atua sobre as células perivasculares, provocando a vasodilatação e inflamação neurogênica. Segundo um mecanismo de feedback positivo, induz a sensibilização periférica. (B) A CGRP libertada pelo SNC modula as vias da nocicepção e causa a vasodilatação, conduzindo à sensibilização central, segundo um mecanismo de feedback positivo. Adaptado de Russo, (2019).

Atendendo aos factos descritos, a CGRP e o seu recetor têm vindo a ser estudados como potenciais alvos terapêuticos no tratamento e profilaxia da enxaqueca, uma vez que, bloqueando a sua ação, é possível prevenir ou induzir a remissão de uma crise aguda de enxaqueca (Deen *et al.*, 2017; Bohm, Stancapiano e Rozen, 2018).

### 8.2.1.1. Fármacos que antagonizam a ação da CGRP

O conhecimento do papel da CGRP na fisiopatologia da enxaqueca levou a que fosse apontada como potencial alvo terapêutico, tendo sido desenvolvidos novos compostos capazes de antagonizar a sua ação, quer por ligação direta a esta molécula (anticorpos monoclonais anti-CGRP), quer por ligação ao seu recetor (*gepants* e anticorpos monoclonais anti-recetor da CGRP) (Tepper, 2018; Scott, 2020; Vries, Villalón e MaassenVanDenBrink, 2020).

#### a. “Gepants”

A nova classe farmacoterapêutica dos “*gepants*” começou a ser desenvolvida há cerca de 20 anos, com o aparecimento da primeira molécula a ser desenvolvida e testada no ser humano para tratar as crises agudas de enxaqueca, o *olcegepant* (administração intravenosa) (Deen *et*

*al.*, 2017; Tepper, 2018; Hargreaves Olesen, 2019; Ashina *et al.*, 2019; Moreno-Ajona, Pérez-Rodríguez e Goadsby, 2020; Tepper, 2020).

Os *gepants* (**Tabela 8. 2**) são pequenas moléculas que antagonizam a ação da CGRP, ligando-se seletivamente ao seu recetor, impedindo assim a ligação do neurotransmissor (Mathew e Klein, 2019; Scott, 2020; Tepper, 2020). O desenvolvimento destes fármacos foi temporariamente abandonado, devido à sua fraca biodisponibilidade oral e hepatotoxicidade (Deen *et al.*, 2017; Grimsrud e Singh, 2018; Monteiro, 2019; Moreno-Ajona, Pérez-Rodríguez e Goadsby, 2020; Tepper, 2020). Porém, mais tarde surgiram novas moléculas, a ser administradas *per os*, que também demonstraram ser eficazes no tratamento das crises agudas de enxaqueca (*telcagepant*, *rimegepant*, *ubrogepant* e *atogepant*), correspondendo aos *gepants* de segunda geração e que são já isentos de hepatotoxicidade, à exceção do *telcagepant*, cujo desenvolvimento foi descontinuado (Hargreaves e Olesen, 2019; Mathew e Klein, 2019; Moreno-Ajona, Pérez-Rodríguez e Goadsby, 2020; Tepper, 2020). A sua eficácia é testada com base em dois pontos: efeito analgésico às 2h após a sua toma e recorrência de cefaleia após 24h (Moreno-Ajona, Pérez-Rodríguez e Goadsby, 2020).

Nos dias de hoje, apenas o *ubrogepant* e o *rimegepant* estão aprovados pela FDA para tratamento sintomático da enxaqueca, podendo ser administrados sob a forma de comprimido ou comprimido orodispersível, respetivamente (Moreno-Ajona, Pérez-Rodríguez e Goadsby, 2020; Tepper, 2020). Notavelmente, o *rimegepant* foi recentemente (março de 2020) apontado como sendo também eficaz na prevenção das crises de enxaqueca (Tepper, 2020).

Atualmente, está também a ser desenvolvida uma nova molécula, o *vazegepant*, para administração intranasal, e estuda-se a hipótese de o *atogepant* ser administrado numa única toma diária para prevenção das crises de enxaqueca (Mathew e Klein, 2019; Tepper, 2020).

O mecanismo de ação dos *gepants* não está ainda esclarecido, podendo envolver a inibição da vasodilatação induzida pela CGRP e/ou bloqueio da transmissão nociceptiva trigeminal, a nível periférico e/ou central (González-Hernández *et al.*, 2018). Quanto a propriedades farmacocinéticas, as quatro moléculas demonstram possuir características positivas a nível da afinidade pelo alvo terapêutico e ligação às proteínas plasmáticas, o que, aliado à sua segurança, torna os *gepants* de segunda geração num potencial marco histórico no âmbito do tratamento da enxaqueca (Dubowchik, Conway e Xin, 2020).

**Tabela 8. 2** - Características dos “gepants” aprovados para tratamento profilático e/ou sintomático da enxaqueca (AbbVie, s.d.; Digre, 2019; Dodick et al., 2019; Mathew e Klein, 2019; Dubowchik, Conway e Xin, 2020; Henson et al., 2020; Scott, 2020)

Fármaco	Indicação	Forma farmacêutica	Posologia	Reações adversas	Contraindicações e Precauções
<b>Ubrogepant</b>	Tratamento sintomático da enxaqueca	Comprimido	50 ou 100mg uma vez ao dia <sup>(1)</sup>	Náuseas, sonolência, xerostomia, tonturas, infecções respiratórias, sinusite, infecção urinária	Evitar o uso concomitante de indutores e inibidores do CYP3A4. Evitar na presença de doença renal
<b>Rimegepant</b>	Profilaxia e tratamento sintomático da enxaqueca	Comprimido orodispersível	75mg uma vez ao dia	Náuseas, infecções do trato respiratório superior, infecção urinária	Evitar o uso concomitante de indutores e inibidores do CYP3A4
<b>Atogepant</b>	Tratamento profilático da enxaqueca	Comprimido	10, 30 e 60mg (em estudo)	Náuseas, obstipação, fadiga, nasofaringite, infecção urinária	Em estudo
<b>Vazegepant</b>	Tratamento sintomático da enxaqueca	<i>Spray</i> nasal	5, 10 e 20mg (em estudo)	Em estudo	Em estudo

<sup>(1)</sup> Se necessária segunda dose, aguardar, pelo menos, 2h

## Ubrogepant

O *ubrogepant* foi o primeiro *gepant* a ser aprovado pela FDA (dezembro de 2019), tendo entrado no mercado em janeiro de 2020, na forma de comprimido para administração oral, nas dosagens de 50mg e 100mg, para o tratamento das crises agudas de enxaqueca, sendo a dose diária máxima de 200mg (Cision PR Newswire, 2019; Tepper, 2020). O seu tempo de semivida é de 5 horas (Dubowchik, Conway e Xin, 2020).

Até ao momento, foram realizados vários estudos sobre o *ubrogepant*, testando-se diferentes dosagens do mesmo (entre 1mg e 100mg) (Henson et al., 2020; Moreno-Ajona, Pérez-Rodríguez e Goadsby, 2020). Em todas as dosagens testadas, o alívio sintomático foi

superior ao placebo, verificando-se que o maior alívio ocorria com a toma da dosagem de 100mg (Moreno-Ajona, Pérez-Rodríguez e Goadsby, 2020).

No que diz respeito a efeitos adversos, estes foram ligeiros (náuseas, sonolência e xerostomia) para todas as dosagens, sendo mais comuns no grupo tratado com a dosagem maior (Moreno-Ajona, Pérez-Rodríguez e Goadsby, 2020).

## **Rimegepant**

O *rimegepant* é o único *gepant* desenvolvido tendo em vista simultaneamente a profilaxia e o tratamento sintomático da enxaqueca (Tepper, 2020).

A eficácia e segurança do *rimegepant* têm vindo a ser testadas a várias dosagens (10 a 600mg), tendo-se obtido melhores resultados com as dosagens de 75mg, 150mg e 300mg (Moreno-Ajona, Pérez-Rodríguez e Goadsby, 2020). A ocorrência de efeitos adversos foi dose-dependente, sendo mais comuns as náuseas e infeções urinárias (Moreno-Ajona, Pérez-Rodríguez e Goadsby, 2020; Tepper, 2020).

De momento, o *rimegepant* encontra-se disponível na forma de comprimido orodispersível, numa dosagem de 75mg, para a profilaxia da enxaqueca, tendo sido aprovado pela FDA para o tratamento sintomático da enxaqueca com ou sem aura em adultos, em fevereiro de 2020 (Scott, 2020; Tepper, 2020).

Como terapêutica sintomática, o *rimegepant* deve ser tomado uma vez por dia, em jejum, de forma a ter uma ação mais rápida (Tepper, 2020). A dose máxima diária recomendada é de 75mg (Tepper, 2020).

## **Atogepant**

O *atogepant* é uma nova alternativa terapêutica a ser desenvolvida para a profilaxia da enxaqueca, tendo como objetivo a redução das crises agudas de enxaqueca com recurso a apenas uma administração diária (Negro e Martelletti, 2019; Tepper, 2020; Vries, Villalón e MaassenVanDenBrink, 2020). Comparativamente ao *ubrogepant*, o *atogepant* possui maior afinidade para o alvo terapêutico, é mais potente e possui um tempo de semivida maior (11 horas) (Dubowchik, Conway e Xin, 2020; Vries, Villalón e MaassenVanDenBrink, 2020).

Nos estudos realizados, esta molécula demonstra ser eficaz nos esquemas terapêuticos propostos de 30mg por dia (dose única), 60mg por dia (dose única) e 30mg duas vezes por dia, sendo geralmente bem tolerada (Negro e Martelletti, 2019). Os efeitos adversos mais comuns incluem náuseas, fadiga, obstipação, nasofaringite e infecção urinária (Negro e Martelletti, 2019).

## **Vazegepant**

O *vazegepant* (*gepant* de terceira geração) é a primeira molécula a ser desenvolvida para administração intranasal no âmbito do tratamento sintomático da enxaqueca (Moreno-Ajona, Pérez-Rodríguez e Goadsby, 2020). Esta forma de administração confere, possivelmente, um início de ação rápido a este *gepant* (Tepper, 2020).

A eficácia e segurança deste composto têm vindo a ser testadas em várias dosagens (5mg, 10mg e 20mg), tendo-se verificado que com doses únicas de 10mg e 20mg, o alívio sintomático duas horas após a toma é superior, comparativamente ao grupo placebo (Dubowchik, Conway e Xin, 2020). Por outro lado, o *vazegepant* demonstrou ter um rápido início de ação (15 minutos) e uma ação prolongada (48 horas) (Dubowchik, Conway e Xin, 2020; Tepper, 2020). De acordo com os estudos realizados, os efeitos adversos do *vazegepant* são ligeiros e incluem disgeusia e desconforto nasal; é ainda importante referir a ausência de hepatotoxicidade (Moreno-Ajona, Pérez-Rodríguez e Goadsby, 2020; Tepper, 2020).

### **i. Precauções e contraindicações do uso de *gepants***

O *ubrogepant* e o *rimegepant* são metabolizados pelo CYP3A4, podendo existir interações farmacológicas ente estes e outros fármacos metabolizados pelo mesmo complexo enzimático (Tepper, 2020). Fármacos como a fenitoína, barbitúricos e rifampicina diminuem a efetividade dos *gepants* (Tepper, 2020).

O uso de *gepants* por mulheres grávidas ou a amamentar não é aconselhado, devido à falta de informação científica (Tepper, 2020).

### **ii. Vantagens do uso de *gepants***

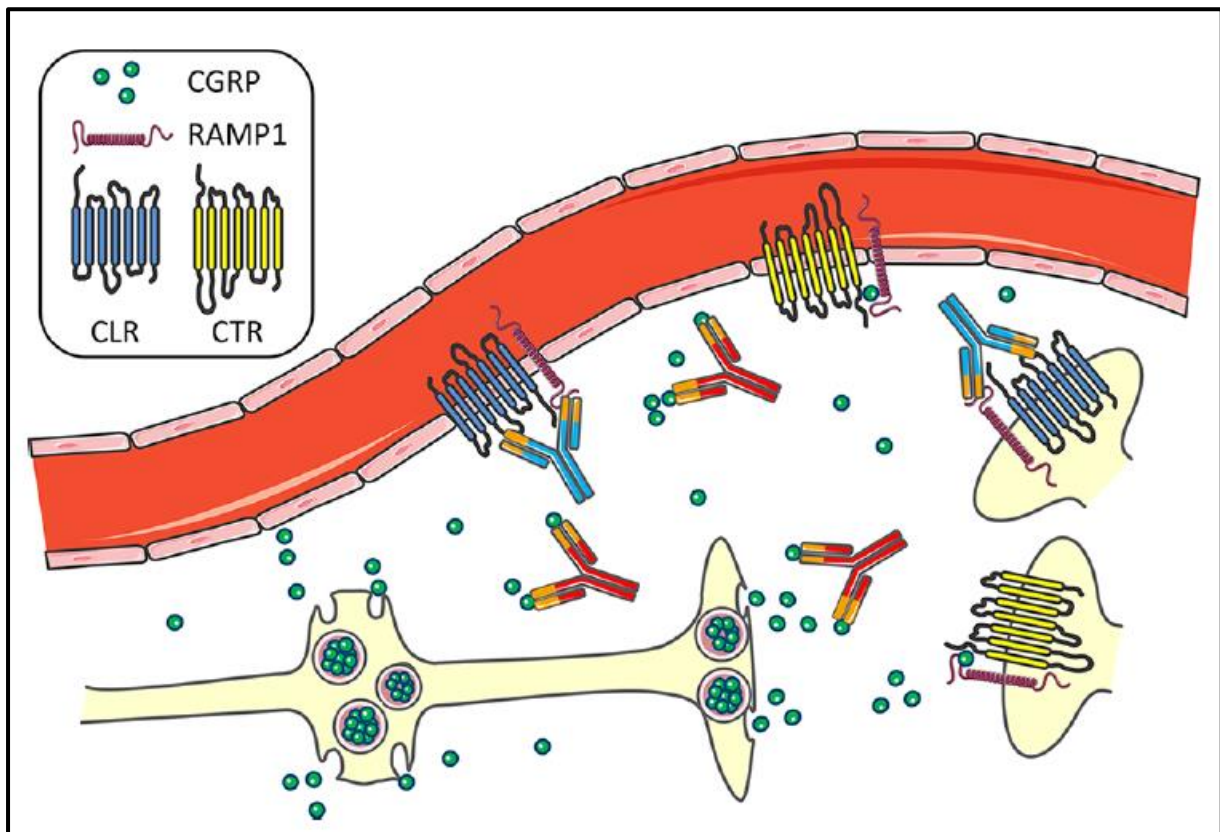
Ao contrário dos triptanos, os *gepants* não induzem a vasoconstrição, pelo que podem ser seguramente usados por doentes com patologia cardiovascular instalada, surgindo como potenciais alternativas terapêuticas para doentes que tenham contraindicações para triptanos, não tolerem ou não respondam ao tratamento com triptanos (Digre, 2019; Negro e Martelletti, 2019; Tepper, 2020). Por outro lado, os *gepants* aparentam ser melhor tolerados do que os triptanos (Tepper, 2020).

### **iii. Limitações do uso de *gepants***

As limitações do uso de *gepants* no tratamento sintomático da enxaqueca prendem-se, sobretudo, com a informação científica ainda reduzida, sendo necessária a realização de mais estudos, incluindo estudos comparativos em relação aos triptanos, que comprovem a sua superioridade, nomeadamente no que diz respeito ao tempo de início de ação, maior duração de ação, menor risco de recorrência e menor incidência de efeitos adversos (Negro e Martelletti, 2019). Desta forma, atendendo à informação escassa que dispomos, os *gepants* não podem ser considerados nem mais, nem menos benéficos do que os triptanos (Negro e Martelletti, 2019).

## b. Anticorpos monoclonais anti-CGRP e anti-recetor da CGRP

No final do século passado, foram sintetizadas moléculas anti-CGRP de grandes dimensões (anticorpos monoclonais) com o objetivo de quantificar e localizar a CGRP por radioimunoensaios e por imunohistoquímica, respetivamente (Gouveia e Parreira, 2018). Estas moléculas ligam-se seletivamente à CGRP, porém foram também desenvolvidas outras que se ligam ao seu recetor, inibindo assim a ação deste neurotransmissor (**Figura 8. 8**) (Spindler e Ryan, 2020).



**Figura 8. 8** - Mecanismo de ação dos anticorpos monoclonais desenvolvidos no âmbito da enxaqueca. Algumas destas moléculas ligam-se à CGRP, ao passo que outras se ligam seletivamente ao recetor da CGRP (CLR/RAMP1), não interagindo com o recetor da calcitonina (CTR/RAMP1). CGRP: calcitonin gene-related peptide; CLR: recetor calcitonina-like; CTR: recetor da calcitonina; RAMP1: proteína modificadora da atividade do recetor da CGRP. Adaptado de Russo, (2019).

A partir de 2013, o interesse na síntese destas moléculas virou-se para o desenvolvimento de novas terapêuticas no âmbito da enxaqueca, tendo sido sintetizadas quatro moléculas para este fim (**Tabela 8. 3**): *galcanezumab*, *eptinezumab*, *fremanezumab* e *erenumab* (Gouveia e Parreira, 2018).

**Tabela 8. 3 - Características dos anticorpos monoclonais aprovados para prevenção e/ou tratamento sintomático das crises agudas de enxaqueca (Chan e Goadsby, 2019; Henson et al., 2020).**

<b>Anticorpo monoclonal</b>	<b>Erenumab</b>	<b>Fremanezumab</b>	<b>Galcanezumab</b>	<b>Eptinezumab</b>
<b>Tipo de anticorpo</b>	IgG <sub>2</sub> humana	IgG <sub>2</sub> humanizada	IgG <sub>4</sub> humanizada	IgG <sub>1</sub> humanizada
<b>Alvo do anticorpo</b>	Recetor da CGRP	CGRP circulante	CGRP circulante	CGRP circulante
<b>Via de administração</b>	Subcutânea	Subcutânea	Subcutânea	Intravenosa
<b>Frequência de administração</b>	Mensal	Mensal ou trimestral	Mensal	Trimestral
<b>t<sub>máx</sub></b>	4-11 dias	5-11 dias	7-14 dias	2,5-28h
<b>Tepo de semivida (dias)</b>	> 21	31-39	25-32	23-33
<b>Efeitos adversos</b>	Infeções do trato respiratório, dor no local de administração, sinusite, fadiga, dor articular, nasofaringite	Nasofaringite, dores nas costas, prurido gastroenterite, eritema, dor no local de administração	Dor no local de administração, nasofaringite, infeções do trato respiratório superior	Nasofaringite, infeções do trato respiratório superior, náuseas, infeção urinária, dor articular, tonturas, ansiedade, fadiga

Em 2018, todos à exceção do *eptinezumab* foram aprovados pela FDA e pela *European Medicines Agency* (EMA) para prevenção das crises agudas de enxaqueca, quer episódica, quer crónica, com aura ou sem aura, em adultos (Chan e Goadsby, 2019; Spindler e Ryan, 2020). O *galcanezumab* está também aprovado para terapêutica sintomática (Spindler e Ryan, 2020).

As quatro moléculas desenvolvidas demonstraram ser eficazes e seguras tanto no quadro episódico da enxaqueca, como no quadro crónico, tendo-se verificado uma redução de 1,5 a 2 dias na duração das crises (Dubowchik, Conway e Xin, 2020). Concretamente, os três anticorpos monoclonais aprovados provaram ser eficazes, seguros e bem tolerados em doentes cujo esquema terapêutico convencional adotado anteriormente não foi eficaz, sendo a dor e irritação no local de administração os efeitos adversos mais comuns (Dubowchik, Conway e Xin, 2020; Spindler e Ryan, 2020; Wattiez, Sowers e Russo, 2020). Relativamente ao mecanismo de ação, o *erenumab* liga-se ao recetor da CGRP, ao passo que o *fremanezumab* e *galcanezumab* ligam-se à CGRP circulante, impedindo a sua sinalização pelo recetor (Dubowchik, Conway e Xin, 2020).

Atualmente, apenas o *galcanezumab* é comercializado em Portugal (Monteiro, 2019).

## **Erenumab**

O *erenumab* foi o primeiro anticorpo monoclonal que antagoniza a ação da CGRP a ser aprovado pela FDA e pela EMA, em maio e julho de 2018, respetivamente (Gouveia e Parreira, 2018; Ha e Gonzalez, 2019; Vries, Villalón e MaassenVanDenBrink, 2020). Um dos ensaios de fase III que levou à aprovação deste composto decorreu nos EUA e na Europa, incluindo em Portugal, tendo sido até à data o único estudo no âmbito do desenvolvimento de anticorpos monoclonais a decorrer no nosso país (Gouveia e Parreira, 2018).

O *erenumab* é um anticorpo IgG<sub>2</sub> humano, que tem como alvo o recetor da CGRP, ligando-se reversivelmente à proteína de fusão dos domínios extracelulares do calcitonina receptor-like (CLR) e proteína modificadora da atividade do recetor (RAMP1) humanos, apresentando uma seletividade cerca de 5000 vezes superior para este recetor, comparativamente a outros recetores da mesma família (Gouveia e Parreira, 2018; Ha e Gonzalez, 2019; Mathew e Klein, 2019). Num dos estudos realizados, observou-se uma redução da duração das crises, por mês, de 1,4 dias e 1,9 dias para as doses de 70mg e 140mg, respetivamente (Vries, Villalón e MaassenVanDenBrink, 2020).

Nos EUA, este composto é já comercializado para prevenção da enxaqueca episódica em adultos com uma duração das crises superior a 4 dias mensais, podendo ser administradas (via subcutânea) entre 70 e 140mg por mês, pelo próprio doente (Gouveia e Parreira, 2018). A sua

eficácia e segurança na população pediátrica estão também a ser, de momento, estudadas (Vries, Villalón e MaassenVanDenBrink, 2020).

### **Fremanezumab**

O *fremanezumab* foi o segundo composto desta classe a ser aprovado pela FDA, em setembro de 2018, e pela EMA em março de 2019, para profilaxia da enxaqueca (Gouveia e Parreira, 2018; Mathew e Klein, 2019; Henson *et al.*, 2020; Vries, Villalón e MaassenVanDenBrink, 2020). Esta molécula consiste num anticorpo IgG<sub>2</sub> humanizado anti-CGRP, que atua sobre as duas isoformas desta proteína (Gouveia e Parreira, 2018; Henson *et al.*, 2020).

Dentro dos anticorpos monoclonais desenvolvidos no âmbito da enxaqueca, o *fremanezumab* é o composto com maior tempo de semivida, podendo ser administrado mensalmente (225mg) ou a cada trimestre (675mg), por via subcutânea (Dubowchik, Conway e Xin, 2020; Vries, Villalón e MaassenVanDenBrink, 2020). Num dos estudos realizados, a administração trimestral conduziu a uma redução média do número de cefaleias em 4,3 dias, ao passo que a administração mensal conduziu a uma diminuição de 4,6 dias (Grimsrud e Singh, 2018).

De momento, o *fremanezumab* está a ser estudado como alternativa para o tratamento profilático da enxaqueca em crianças com 6-11 anos de idade (Henson *et al.*, 2020).

### **Galcanezumab**

O *galcanezumab* é um anticorpo IgG<sub>4</sub> humanizado anti-CGRP aprovado pela FDA (setembro de 2018) e pela EMA (novembro de 2018) para a profilaxia da enxaqueca, tendo-se demonstrado eficaz, seguro e bem tolerado nas doses de 120mg e 240mg (Gouveia e Parreira, 2018; Vries, Villalón e MaassenVanDenBrink, 2020). Contudo, a sua eficácia é, provavelmente, menor comparativamente aos restantes anticorpos monoclonais em estudo, uma vez que se dissocia mais facilmente do seu alvo terapêutico, a CGRP, *in vitro* (Gouveia e

Parreira, 2018). Num dos estudos realizados, a administração de *galcanezumab* conduziu a uma diminuição de duas crises por mês (Vries, Villalón e MaassenVanDenBrink, 2020).

Este fármaco é administrado por via subcutânea, estando esta terapêutica indicada para a profilaxia da enxaqueca em adultos que tenham, pelo menos, quatro crises por mês (Henson *et al.*, 2020). O esquema terapêutico aprovado consiste na administração de uma dose inicial de 240mg, seguida da administração mensal de 120mg (Vries, Villalón e MaassenVanDenBrink, 2020).

O *galcanezumab* está, de momento, a ser testado para a profilaxia da enxaqueca episódica em crianças e adolescentes (entre os 6 e os 17 anos de idade) (Henson *et al.*, 2020).

## **Eptinezumab**

O *eptinezumab* é um anticorpo IgG<sub>1</sub> humanizado anti-CGRP que, tal como o *fremanezumab*, atua seletivamente sobre as duas isoformas da CGRP humana (Gouveia e Parreira, 2018). Porém, o seu início de ação *in vitro* é duas vezes maior (Gouveia e Parreira, 2018). Este composto encontra-se de momento a ser estudado para administração intravenosa, intramuscular e subcutânea (Henson *et al.*, 2020).

À semelhança do *fremanezumab*, o *eptinezumab* pode ser administrado a cada mês ou a cada trimestre, mas por via intravenosa (Dubowchik, Conway e Xin, 2020).

Segundo Henson *et al.* (2020), num dos estudos já realizados, foi testada a eficácia do *eptinezumab* nas doses de 30mg, 100mg e 300mg, num período de 24 semanas, tendo-se verificado:

1. Uma redução da duração das crises em 4,3 dias para uma dose de 300mg, não sendo este valor muito diferente das restantes doses estudadas;
2. Uma redução de 50% na frequência mensal das crises de enxaqueca, nas primeiras 12 semanas, em 56,3% dos indivíduos referentes à dose de 300mg;
3. Um em cada cinco indivíduos que receberam a dose de 300mg não teve crises de enxaqueca durante as 24 semanas de estudo.

Os efeitos adversos mais comuns incluem infecções do trato respiratório superior, infecções urinárias, fadiga, dores nas costas, náuseas, dores articulares e vômitos (Henson *et al.*, 2020).

Posto isto, o *eptinezumab* demonstra ser eficaz e seguro na profilaxia da enxaqueca, tendo sido aprovado pelo FDA em fevereiro de 2020, constituindo a primeira terapêutica intravenosa no âmbito da enxaqueca (Vries, Villalón e MaassenVanDenBrink, 2020).

### **i. Vantagens do uso de anticorpos monoclonais anti-CGRP**

O uso de anticorpos monoclonais anti-CGRP colmata algumas falhas das terapêuticas atualmente instituídas para prevenção das crises agudas de enxaqueca, na medida em que:

1) São seletivos para a CGRP ou para o recetor da mesma, diminuindo o risco de interações medicamentosas e efeitos indesejados (Russo, 2019; Vries, Villalón e MaassenVanDenBrink, 2020);

2) Possuem um grande tempo de semivida, o que permite reduzir a frequência de administração e, assim, aumentar a adesão à terapêutica (Gouveia e Parreira, 2018; Grimsrud e Singh, 2018; Tepper, 2018; Digre, 2019; Vries, Villalón e MaassenVanDenBrink, 2020);

3) São metabolizados pelo sistema reticuloendotelial, não sendo metabolizados pelas enzimas da família dos citocromo P450 (CYP450), pelo que é pouco provável que substratos, indutores ou inibidores do CYP450 possam interagir com este tipo de medicação (Digre, 2019; Spindler e Ryan, 2020);

4) Não apresentam hepatotoxicidade (Deen *et al.*, 2017; Gouveia e Parreira, 2018; Grimsrud e Singh, 2018; Digre, 2019);

5) Sendo mais específicos, o risco de ocorrência de efeitos adversos é menor, aumentando assim a tolerabilidade dos doentes à terapêutica (Gouveia e Parreira, 2018);

6) Não requerem titulação de dose, ao contrário dos fármacos de administração oral (Gouveia e Parreira, 2018).;

7) Não induzem a vasoconstrição, pelo que podem ser utilizados por doentes com patologia cardiovascular, ao contrário dos triptanos (Grimsrud e Singh, 2018).

## ii. Limitações do uso de anticorpos monoclonais

Os anticorpos monoclonais anti-CGRP e anti-recetor da CGRP apresentam uma eficácia modesta na profilaxia da enxaqueca, conduzindo a uma diminuição da frequência mensal das crises (Vries, Villalón e MaassenVanDenBrink, 2020).

Por serem moléculas proteicas de grandes dimensões, os anticorpos monoclonais apresentam uma baixa permeabilidade transmembranar e não são passíveis de administrar *per os* (Gouveia e Parreira, 2018). A sua administração por via parentérica poderá representar um desafio para alguns doentes (Gouveia e Parreira, 2018). Para além disso, existe ainda o risco de ocorrência de reações imunológicas, tanto no local da administração, como a nível sistémico (Gouveia e Parreira, 2018). Também o risco de o doente produzir anticorpos neutralizadores está presente (Gouveia e Parreira, 2018).

Adicionalmente, a probabilidade de atravessarem a barreira hematoencefálica é diminuta e, portanto, não atuam a nível da CGRP central (González-Hernández *et al.*, 2018; Gouveia e Parreira, 2018; Tepper, 2018; Digre, 2019).

Apesar de apresentarem um potencial benefício para a profilaxia da enxaqueca, o uso de anticorpos monoclonais anti-CGRP levanta ainda questões acerca da sua segurança a longo prazo, sobretudo no que diz respeito à saúde cardiovascular (Mathew e Klein, 2019; Negro e Martelletti, 2019; Vries, Villalón e MaassenVanDenBrink, 2020). Todavia, a grande desvantagem destes fármacos será, à partida, o seu custo (Gouveia e Parreira, 2018).

### 8.2.2. Fármacos serotoninérgicos - “*Ditans*”

Os *ditans* são uma nova classe farmacoterapêutica em desenvolvimento para o tratamento sintomático da enxaqueca (Digre, 2019). Estes compostos ligam-se seletivamente aos recetores 5-HT<sub>1F</sub>, que são expressos no tecido cerebrovascular e artérias periféricas, mas não na restante vasculatura, pelo que não provocam vasoconstrição, podendo desta forma ser utilizados por doentes com patologia cardiovascular instalada ou outra contra-indicação para triptanos (Grimsrud e Singh, 2018; Digre, 2019; Mathew e Klein, 2019; Simón, 2019; Vries, Villalón e MaassenVanDenBrink, 2020).

O seu mecanismo de ação proposto assenta em três pilares: (1) modulação do sistema trigémino-vascular; (2) inibição da libertação de CGRP e (3) diminuição da nociceção (Grimsrud e Singh, 2018; Vries, Villalón e MaassenVanDenBrink, 2020).

O *lasmiditan* foi o primeiro fármaco desta classe a ser desenvolvido e aprovado pela FDA (2019), tendo demonstrado uma eficácia no tratamento sintomático da enxaqueca semelhante aos triptanos (Mathew e Klein, 2019; Simón, 2019; Dubowchik, Conway e Xin, 2020; Vries, Villalón e MaassenVanDenBrink, 2020). Ao contrário destes, o *lasmiditan* apresenta uma grande afinidade pelos recetores 5-HT<sub>1F</sub> e é capaz de atravessar a barreira hematoencefálica, atuando sobre os neurónios trigeminais centrais, pelo que se verifica a ocorrência de efeitos adversos com origem no SNC (González-Hernández *et al.*, 2018; Grimsrud e Singh, 2018; Vries, Villalón e MaassenVanDenBrink, 2020). Os efeitos adversos mais comumente reportados incluem tonturas e parestesias (Simón, 2019). Porém, o *lasmiditan* é geralmente bem tolerado (Vries, Villalón e MaassenVanDenBrink, 2020).

Atendendo aos factos descritos, os *ditans* podem constituir uma potencial alternativa ao uso de triptanos (Digre, 2019).

### **8.2.3. Fármacos que antagonizam a ação do PACAP-38**

O PACAP-38 é um neurotransmissor que é expresso nas fibras nervosas sensoriais e nervos do sistema nervoso parassimpático (Grimsrud e Singh, 2018). O seu recetor (PAC<sub>1</sub>) é encontrado tanto no sistema trigémino-vascular, como no gânglio esfenopalatino (Grimsrud e Singh, 2018).

Estudos clínicos comprovam que este neurotransmissor é libertado durante uma crise de enxaqueca, estando as suas concentrações no plasma e no líquido cefalorraquidiano elevadas (Grimsrud e Singh, 2018). Por outro lado, também se verificou que a administração intravenosa desta substância é capaz de induzir uma crise de enxaqueca e que o antagonismo do seu recetor reduz a sensibilidade à dor (Grimsrud e Singh, 2018). Desta forma, o PACAP-38 pode estar associado à fisiopatologia da enxaqueca, podendo o seu recetor constituir um alvo terapêutico para o tratamento da enxaqueca (Grimsrud e Singh, 2018). Como tal, recentemente, têm vindo a ser desenvolvidos anticorpos monoclonais anti-PAC<sub>1</sub> como potenciais terapêuticas

farmacológicas no âmbito da enxaqueca (Grimsrud e Singh, 2018). Porém, não se encontram ainda a ser comercializados (Frederiksen *et al.*, 2018).

## 9. Conclusão

A enxaqueca é uma doença com uma elevada prevalência a nível mundial e que tem graves repercussões na vida dos doentes, devido à incapacidade, ainda que temporária, que provoca (Monteiro, 2019). Contudo, até há pouco tempo a atenção que se dava a esta doença era pouca, sendo ela desvalorizada, tanto a nível clínico, como social (Monteiro, 2019).

Apenas em 2017 a OMS reconheceu a gravidade desta patologia, atribuindo-lhe a segunda causa de anos vividos com incapacidade, sendo considerada a primeira causa de incapacidade na faixa etária dos 18 aos 50 anos (Monteiro, 2019). A partir deste ano, a indústria farmacêutica aumentou o seu interesse nesta patologia, procurando novas soluções terapêuticas, mais específicas para a prevenção e tratamento da doença, já que as medidas instituídas demonstram ser insuficientes, na medida em que são inespecíficas, mal toleradas e algumas apresentam evidência científica limitada (Su e Yu, 2018; Monteiro, 2019; Peters, 2019). Porém, ainda existem questões acerca da fisiopatologia da enxaqueca por responder, o que dificulta o desenvolvimento de terapêuticas específicas (Close *et al.*, 2019; Dussor, 2019).

O conhecimento acerca dos mecanismos fisiopatológicos de cada fase da enxaqueca tem vindo a aumentar devido, sobretudo, aos resultados obtidos com base na imagiologia do cérebro, que permitem compreender a função e estrutura das redes neuronais que podem estar envolvidas no processo de transformação da enxaqueca e, assim, identificar novos alvos terapêuticos para prevenir e tratar esta patologia, como por exemplo a CGRP, cujo papel na fisiopatologia da enxaqueca tem vindo a ser estudado há cerca de 30 anos e só agora começaram a surgir terapêuticas que atuam especificamente sobre esta substância (Dodick, 2018a; Dubowchik, Conway e Xin, 2020; Filippi e Messina, 2020). O principal foco deve ser a terapêutica profilática, de forma a evitar que se instale uma enxaqueca por uso excessivo da medicação sintomática (May e Schulte, 2016).

Os anticorpos monoclonais anti-CGRP e anti-recetor da CGRP aparentam ser alternativas válidas para a prevenção da enxaqueca, demonstrando uma eficácia semelhante às formulações orais convencionais e uma potencial tolerabilidade e adesão à terapêutica mais favoráveis (Gouveia e Parreira, 2018; Dubowchik, Conway e Xin, 2020). Porém, o conhecimento destes fármacos ainda não está completo, sendo desconhecidos dados acerca da utilização a longo prazo, recaídas após suspensão da terapêutica, eficácia em doentes refratários, associação com outros fármacos profiláticos e do seu uso na cefaleia por utilização excessiva de medicamentos

(Gouveia e Parreira, 2018). Não obstante, o seu contributo é significativo, na medida em que poderão ajudar a diminuir o impacto negativo da enxaqueca, bem como contribuir para a compreensão da neurobiologia subjacente a esta doença (Gouveia e Parreira, 2018). Todavia, falta ainda compreender exatamente quais os mecanismos da CGRP na enxaqueca, sobretudo a nível do SNC, de modo a permitir a evolução do tratamento da enxaqueca com o desenvolvimento de fármacos que possam atuar de forma específica, eficaz e segura sobre a CGRP central (Russo, 2019).

Do mesmo modo, são ainda necessários estudos que comprovem a eficácia dos *ditans* e que permitam compreender o seu mecanismo de ação (Vries, Villalón e MaassenVanDenBrink, 2020).

Também as terapêuticas não farmacológicas, nomeadamente a neuromodulação, podem ser benéficas, demonstrando-se eficazes no tratamento sintomático da enxaqueca refratária (Cvetkovic e Jensen, 2019). Esta será uma alternativa à terapêutica farmacológica convencional, com alvos terapêuticos mais específicos e um menor perfil de efeitos adversos (Puledda e Goadsby, 2017).

Posto isto, as novas opções farmacológicas representam avanços muito significativos no âmbito da enxaqueca desde o desenvolvimento dos triptanos, podendo vir mais tarde a constituir terapêuticas de primeira linha válidas no controlo da enxaqueca (Puledda e Goadsby, 2017). Estas inovações parecem ser promissoras, sobretudo se os seus custos as tornarem acessíveis a todos os doentes afetados (Monteiro, 2019).

## Referências bibliográficas

- AbbVie. (s.d.). *Ubrelvy - The anytime, anywhere migraine medicine for quick pain relief*. in: [https://ubrelvyhcp.com/?cid=sem\\_goo\\_43700051023602175&gclid=CjwKCAjwkoz7BRBPEiwAeKw3q1TnHI0DScpZslxXWLMKBJSpDXGG0\\_90e7Gw3VcA9qToIXXYY1RgtRoC-vIQAvD\\_BwE&gclidsrc=aw.ds](https://ubrelvyhcp.com/?cid=sem_goo_43700051023602175&gclid=CjwKCAjwkoz7BRBPEiwAeKw3q1TnHI0DScpZslxXWLMKBJSpDXGG0_90e7Gw3VcA9qToIXXYY1RgtRoC-vIQAvD_BwE&gclidsrc=aw.ds). Consultado em setembro de 2020.
- American Academy of Neurology. (2016). Practice Guideline Update Summary: Botulinum Neurotoxin for the Treatment of Blepharospasm, Cervical Dystonia, Adult Spasticity and Headache. *Neurology*, 86(19), 18-26.
- American Migraine Foundation. (2016). *Chronic Migraine*. in: <https://americanmigrainefoundation.org>. Consultado em fevereiro de 2020.
- American Migraine Foundation. (2017). *Understanding Migraine with Aura*. in: <https://americanmigrainefoundation.org/resource-library/understanding-migraine-aura/>. Consultado em fevereiro de 2020.
- Ashina *et al.* (2019). Migraine and the trigeminovascular system - 40 years and counting. *Lancet Neurol*, 18(8), 795-804.
- Barker, A. e Shields, K. (2017). Transcranial Magnetic Stimulation: Basic Principles and Clinical Applications in Migraine. *Headache*, 57(3), 517-524.
- Belin, A. C., Ran, C., & Edvinsson, L. (2020). Calcitonin Gene-Related Peptide (CGRP) and Cluster Headache. *Brain Sci*, 10(1), 1-16.
- Benemei, S. e Dussor, G. (2019). TRP Channels and Migraine: Recent Developments and New Therapeutic Opportunities. *Pharmaceuticals*, 12(2), 1-17.
- Bifulco *et al.* (2020). Headaches in the medieval Medical School of Salerno. *Cephalalgia*, 40(8), 871-877.
- Bohm, P. E., Stancampiano, F. F. e Rozen, T. D. (2018). Migraine Headache: Updates and Future Developments. *Mayo Clin Proc*, 93(11), 1648-1653.
- Burch, R. (2019). Migraine and Tension-Type Headache: Diagnosis and Treatment. *Med Clin North Am.*, 103(2), 215-233.
- Buse, D. *et al.* (2019). Migraine Progression: A Systematic Review. *Headache*, 59(3), 306-338.
- Chan, C. e Goadsby, P. J. (2019). Recent Advances in Pharmacotherapy for Episodic Migraine. *CNS Drugs*, 33(11), 1053-1071.
- Chan, C., Wei, D. Y. e Goadsby, P. J. (2019). Biochemical Modulation and Pathophysiology of Migraine. *J Neuroophthalmol.*, 39(4), 470-479.
- Charles, A. (2018). The pathophysiology of migraine: implications for clinical management. *Lancet Neurol.*, 17(2), 174-182.
- Chou, D. *et al.* (2019). Acute migraine therapy with external trigeminal neurostimulation (ACME): A randomized controlled trial. *Cephalalgia*, 39(1), 3-14.

- Cision PR Newswire. (2019). *Allergan Receives U.S. FDA Approval for UBRELVY™ for the Acute Treatment of Migraine with or without Aura in Adults.* in: <https://www.prnewswire.com/news-releases/allergan-receives-us-fda-approval-for-ubrelvy-for-the-acute-treatment-of-migraine-with-or-without-aura-in-adults-300979082.html>. Consultado em dezembro de 2020.
- Close, L. N. *et al.* (2019). Cortical spreading depression as a site of origin for migraine: Role of CGRP. *Cephalalgia*, 39(3), 428-434.
- Coder, M. (2017). *FDA-Approved Cefaly® Device to Stop Migraines Now Available.* in: <https://www.prnewswire.com/news-releases/fda-approved-cefaly-device-to-stop-migraines-now-available-300563323.html>. Consultado em dezembro de 2020.
- Cook, C. L. e Shedd, G. C. (2018). Diagnosis and treatment of migraine in the patient with depression. *J Am Assoc Nurse Pract*, 30(11), 630-637.
- Coppola, G. *et al.* (2016). Pathophysiological targets for non-pharmacological treatment of migraine. *Cephalalgia*, 36(12), 1103-1111.
- CUF. (2015). *Enxaqueca ou dor de cabeça?* in: <https://www.saudecuf.pt>. Consultado em fevereiro de 2020.
- Cvetkovic, V. V. e Jensen, R. H. (2019). Neurostimulation for the treatment of chronic migraine and cluster headache. *Acta Neurol Scand*, 139(1), 4-17.
- Deen, M. *et al.* (2017). Blocking CGRP in migraine patients - a review of pros and cons. *J Headache Pain*, 18(1), 1-9.
- Digre, K. B. (2019). What's New in the Treatment of Migraine? *J Neuroophthalmol*, 39(3), 352-359.
- Do, T., Hvedsrup, J. e Schytz, H. W. (2018). Botulinum toxin: A review of the mode of action in migraine. *Acta Neurol Scand*, 137(5), 442-451.
- Dodick, D. W. (2018). A Phase-by-Phase Review of Migraine Pathophysiology. *Headache*, 58(1), 4-16.
- Dodick, D. W. (2018). Migraine. *Lancet*, 391(10127), 1315-1330.
- Dodick, D. W. *et al.* (2019). Ubrogapant for the Treatment of Migraine. *N Engl J Med*, 381(23), 2230-2241.
- Dubowchik, G. M., Conway, C. M. e Xin, A. W. (2020). Blocking the CGRP Pathway for Acute and Preventive Treatment of Migraine: The Evolution of Success. *J Med Chem*, 63(13), 6600-6623.
- Dussor, G. (2019). New discoveries in migraine mechanisms and therapeutic targets. *Curr Opin Physiol*, 11(21), 116-124.
- Edvinsson, L. (2017). The Trigeminovascular Pathway: Role of CGRP and CGRP Receptors in Migraine. *Headache*, 57(2), 47-55.

- Edvinsson, L., Haanes, K. A. e Warfvinge, K. (2019). Does inflammation have a role in migraine? *Nat Rev Neurol.*, 15(8), 483-490.
- electroCore. (2018). *gammaCore Receives FDA Clearance for the Acute Treatment of Pain Associated with Migraine Headache in Adult Patients.* in: <https://www.electrocore.com/news/gammacore-receives-fda-clearance-acute-treatment-pain-associated-migraine-headache-adult-patients/>. Consultado em setembro de 2020.
- electroCore. (2019). *How to use gammaCore for migraine.* in: <https://www.gammacore.com/about/using-gammacore/>. Consultado em setembro de 2020.
- eNeura. (2017). *Press Releases.* in: [http://www.eneura.com/press\\_releases/eneura-inc-receives-fda-clearance-for-use-of-springtms-for-migraine-prevention/#](http://www.eneura.com/press_releases/eneura-inc-receives-fda-clearance-for-use-of-springtms-for-migraine-prevention/#). Consultado em setembro de 2020.
- European Migraine & Headache Alliance. (2019). *European Migraine Day of Action with MEPS in the European Parliament.* in: <https://www.emhalliance.org>. Consultado em fevereiro de 2020.
- Filippi, M. e Messina, R. (2020). The Chronic Migraine Brain: What Have We Learned From Neuroimaging? *Front Neurol*, 10(1356).
- Foroozan, R. e Cutrer, M. F. (2019). Transient Neurologic Dysfunction in Migraine. *Neurol Clin*, 37(4), 673-694.
- Foxhall, K. (2019). *Migraine: a history.* Baltimore: Johns Hopkins University Press. Capítulo 1 pp.5,7. in: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books>. Consultado em março de 2020.
- Fraser, C. L. *et al.* (2019). Migraine Aura: Pathophysiology, Mimics, and Treatment Options. *Semin Neurol*, 39(6), 739-748.
- Frederiksen, S. D., *et al.* (2018). Expression of Pituitary Adenylate Cyclase-activating Peptide, Caltoni Gene-related Peptide and Headache Targets in the Trigeminal Ganglia of Rats and Humans. *Neuroscience*, 393(25), 319-322.
- Goadsby, P. J. *et al.* (2017). Pathophysiology of Migraine: A Disorder of Sensory Processing. *Physiol Rev.*, 97(2), 553-622.
- González-Hernández, A. *et al.* (2018). Side effects associated with current and prospective antimigraine pharmacotherapies. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*, 14(1), 25-41.
- Gouveia, R. G. e Parreira, E. (2018). Utilização de Anticorpos Monoclonais no Tratamento da Enxaqueca. A Revolução Terapêutica Há Muito Esperada? *Sinapse*, 18(2), pp. 1-16.
- Grimsrud, K. W. e Singh, R. B. (2018). Emerging Treatments in Episodic Migraine. *Curr Pain Headache*, 22(9), 1-6.
- Ha, H. e Gonzalez, A. (2019). Migraine Headache Prophylaxis. *Am Fam Physician*, 99(1), 17-24.

- Haanes, K. A. e Edvinsson, L. (2019). Pathophysiological Mechanisms in Migraine and the Identification of New Therapeutic Targets. *CNS Drugs*, 33(6), 525-537.
- Hargreaves, R. e Olesen, J. (2019). Calcitonin Gene-Related Peptide Modulators - The History and Renaissance of a New Migraine Drug Class. *Headache*, 59(6), 951-970.
- Hendrikse, E. R. *et al.* (2019). Molecular studies of CGRP and the CGRP family of peptides in the central nervous system. *Cephalalgia*, 39(3), 403-419.
- Henson, B. *et al.* (2020). Calcitonin Gene-Related Peptide (CGRP) Antagonists and Their Use in Migraines. *J Pain Palliat Care Pharmacother*, 34(1), 22-31.
- Herrero, M. T., Iniguez de la Torre, M. V. e Garcia, L. C. (2020). *Migraine at the Workplace*. in: <https://www.emhalliance.org/news/migraine-at-the-workplace/>. Consultado em fevereiro de 2020.
- Hoffman, J., Baca, S. M. e Akerman, S. (2019). Neurovascular mechanisms of migraine and cluster headache. *J Cereb Blood Flow Metab*, 39(4), 573-594.
- INFARMED, I.P. (2020). Obtido em setembro de 2020, de INFOMED - Base de dados de medicamentos de uso humano. in: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/index.xhtml>. Consultado em setembro de 2020.
- Institute for Health Metrics and Evaluations. (2018). *Portugal profile*. in: <http://www.healthdata.org/portugal>. Consultado em fevereiro de 2020.
- Iyengar, S. *et al.* (2019). CGRP and the Trigeminal System in Migraine. *Headache*, 59(5), 659-681.
- Juan, Y. *et al.* (2017). Migraine prevention with percutaneous mastoid electrical stimulator: A randomized double-blind controlled trial. *Cephalalgia*, 37(13), 1248-1256.
- Katsarava, Z. *et al.* (2018). Poor medical care for people with migraine in Europe - evidence from the Eurolight study. *J Headache Pain.*, 19(1), 1-9.
- Kee, Z., Kodji, X. e Brain, S. D. (2018). The Role of Calcitonin Gene Related Peptide (CGRP) in Neurogenic Vasodilation and Its Cardioprotective Effects. *Front. Physiol.*, 9(1249), 1-13.
- Lukács, M. *et al.* (2017). Migraine, Neurogenic Inflammation, Drug Development - Pharmacochemical Aspects. *Curr Med Chem*, 24(33), 3649-3665.
- Maasumi, K., Michael, R. L. e Rapoport, A. M. (2018). CGRP and Migraine: The Role of Blocking Calcitonin Gene-Related Peptide Ligand and Receptor in the Management of Migraine. *Drugs.*, 78(9), 913-928.
- Marashly, E. e Bohlega, S. (2017). Riboflavin Has Neuroprotective Potential: Focus on Parkinson's Disease and Migraine. *Front Neurol*, 8(333), 1-12.
- Martins, I. P., Sousa, L. e Monteiro, J. M. (2018). Enxaqueca crónica, refratária e cefaleias por uso excessivo de medicamentos: Revisão clínica e terapêutica. *Sinapse*, 18(1), 1-12.

- Mathew, P. G. e Klein, B. C. (2019). Getting to the Heart of the Matter: Migraine, Triptans, DHE, Ditans, CGRP Antibodies, First/Second-Generation Gepants, and Cardiovascular Risk. *Headache*, 59(8), 1421-1426.
- May, A. e Schulte, L. H. (2016). Chronic migraine: risk factors, mechanisms and treatment. *Nat Rev Neurol.*, 12(8), 455-464.
- Mayans, L. e Walling, A. (2018). Acute Migraine Headache: Treatment Strategies. *American Academy of Family Physicians*, 97(4), 243-251.
- Messlinger, K. e Russo, A. F. (2019). Current understanding of trigeminal ganglion structure and function in headache. *Cephalalgia*, 39(3), 1661-1674.
- Ministério da Saúde. (2018). *Retrato da Saúde*. Lisboa. in: [https://issuu.com/boletiminfcompraspUBLICASSAUDE/docs/retrato\\_da\\_saude\\_2018\\_compressed](https://issuu.com/boletiminfcompraspUBLICASSAUDE/docs/retrato_da_saude_2018_compressed). Consultado em fevereiro de 2020.
- Monteiro, J. M. (2019). Terapêutica da Enxaqueca: Avanços Recentes. *Gazeta Médica*, 6(3), 143-146.
- Monteiro, J. P. (2019). Consórcio Português de cefaleias: Um projeto nacional para a investigação das cefaleias primárias. *Sinapse*, 19(S1), 36.
- Moreno-Ajona, D., Pérez-Rodríguez, A. e Goadsby, P. J. (2020). Gepants, calcitonin-gene-related peptide receptor antagonists: what could be their role in migraine treatment? *Curr Opin Neurol*, 33(3), 309-315.
- Najib, U., Frey, J. e Watson, D. B. (2019). *Neuromodulation Therapies for Headache*. in: <https://practicalneurology.com/articles/2019-may/neuromodulation-therapies-for-headache>. Consultado em setembro de 2020.
- Negro, A. e Martelletti, P. (2019). Gepants for the treatment of migraine. *Expert Opin Investig Drugs*, 28(6), 555-567.
- Obrenovitch, T. P. e Dreier, J. P. (s.d.). *Migraine with aura*. in: <https://www.migrainetrust.org>. Consultado em fevereiro de 2020.
- Orphanet. (2019). *Prevalência das doenças raras: Dados bibliográficos*. in: <https://www.orpha.net>. Consultado em fevereiro de 2020.
- Otlivanchik, O. e Liberman, A. (2019). Migraine as a Stroke Mimic and as a Stroke Chameleon. *Curr Pain Headache Rep*, 23(9), 1-12.
- Peng, K. P. e May, A. (2020). Redefining migraine phases - a suggestion based on clinical, physiological, and functional imaging evidence. *Cephalalgia*, 40(8), 866-870.
- Peters, G. L. (2019). Migraine overview and summary of current and emerging treatment options. *Am J Manag Care*, 25(2), 23-34.
- Puledda, F. e Goadsby, P. J. (2017). An Update on Non-Pharmacological Neuromodulation for the Acute and Preventive Treatment of Migraine. *Headache.*, 57(4), 685-691.

- Puledda, F. e Shields, K. (2018). Non-Pharmacological Approaches for Migraine. *Neurotherapeutics*, 15(2), 336-345.
- Qubty, W. e Patniyot, I. (2020). Migraine Pathophysiology. *Pediatr Neurol*, 107(3), 1-6.
- Rainero, I. *et al.* (2020). Migraine pathways and the identification of novel therapeutic targets. *Expert Opin Ther Targets.*, 24(3), 245-253.
- Ramussen, A. H. *et al.* (2020). Higher burden of rare frameshift indels in genes related to synaptic transmission separate familial hemiplegic migraine from common types of migraine. *J Med Genet.*, 57(9), 610-616.
- Russo, A. F. (2019). CGRP-Based Migraine Therapeutics: How Might They Work, Why So Safe, and What Next? *ACS Pharmacol Transl Sci*, 2(1), 2-8.
- Sacco, S. *et al.* (2019). European headache federation guideline on the use of monoclonal antibodies acting on the calcitonin gene related peptide or its receptor for migraine prevention. *J Headache Pain*, 20(1), 1-33.
- Schwedt, T. J. (2018). Preventive Therapy of Migraine. *Continuum (Minneap Minn)*, 24(4), 1052-1065.
- Scott, L. J. (2020). Rimegepant: First Approval. *Drugs*, 80(7), 741-746.
- Simón, A. (2019). *Enxaqueca: Tratamento e Prevenção.* in: <https://www.ordemfarmaceuticos.pt/pt/publicacoes/boletim-do-cim/>. Consultado em agosto de 2020.
- Singh, R. B., Ailani, J. e Robbins, M. S. (2019). Neuromodulation for the Acute and Preventive Therapy of Migraine and Cluster Headache. *Headache*, 59(S2), 33-49.
- Sociedade Portuguesa de Cefaleias. (2019). *ABC.* in: <http://www.cefaleias-spc.com>. Consultado em fevereiro de 2020.
- Sociedade Portuguesa de Neurologia. (2018). Classificação Internacional de Cefaleias. *Sinapse*, 18(2). in: <https://www.spneurologia.com/>. Consultado em fevereiro de 2020.
- Spindler, B. L. e Ryan, M. (2020). Medications Approved for Preventing Migraine Headaches. *Am J Med*, 133(6), 664-667.
- Starling, A. (2018). Noninvasive neuromodulation in migraine and cluster headache. *Curr Opin Neurol*, 31(3), 268-273.
- Starling, A. J. *et al.* (2018). A multicenter, prospective, single arm, open label, observational study of sTMS for migraine prevention (ESPOSURE Study). *Cephalalgia*, 38(6), 1038-1048.
- Stilling, J. M. *et al.* (2019). Transcranial Magnetic and Direct Current Stimulation (TMS/tDCS) for the Treatment of Headache: A Systematic Review. *Headache*, 59(3), 339-357.

- Stovner, L. J. *et al.* (2018). Global, regional, and national burden of migraine and tension-type headache, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden Disease Study 2016. *Lancet. Neurol.*, 17(11), 954-976.
- Su, M. e Yu, S. (2018). Chronic migraine: A process of dysmodulation and sensitization. *Mol Pain*, 14, 1-10.
- Tanik, N. *et al.* (2020). Anger and impulsiveness in migraine patients with and without aura. *Neurol Res*, 42(3), 253-259.
- Tassorelli, C. *et al.* (2018). Noninvasive vagus nerve stimulation as acute therapy for migraine. *Neurology*, 91(4), 364-373.
- Tepper, D. (2017). Migraine in Children. *Headache*, 57(6), 1021-1022.
- Tepper, D. (2020). Gepants. *Headache*, 60(5), 1037-1039.
- Tepper, S. J. (2018). History and Review of anti-Calcitonin Gene-Related Peptide (CGRP) Therapies: From Translational Research to Treatment. *Headache*, 58(3), 238-275.
- U.S. Food and Drug Administration. (2014). *FDA news release*. in: <https://wayback.archive-it.org/7993/20170112002134/http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm388765.htm>. Consultado em dezembro de 2020.
- Varma, A. *et al.* (2018). Central and peripheral processes in headache. *Curr Opin Support Palliat Care*, 12(2), 142-147.
- Vgontzas, A. e Burch, R. (2018). Episodic Migraine With and Without Aura: Key Differences and Implications for Pathophysiology, Management, and Assessing Risks. *Curr Pain Headache Rep.*, 22(12), 1-8.
- Vgontzas, A. e Pavlovic, J. M. (2018). Sleep Disorders and Migraine: Review of Literature and Potential Pathophysiology Mechanisms. *Headache*, 58(7), 1030-1039.
- Viganò, A. *et al.* (2019). Treating Chronic Migraine With Neuromodulation: The Role of Neurophysiological Abnormalities and Maladaptive Plasticity. *Front Pharmacol*, 10(32), 1-16.
- Vo, P. *et al.* (2018). Patients' perspective on the burden of migraine in Europe: a cross-sectional analysis of survey data in France, Germany, Italy, Spain, and the United Kingdom. *The Journal of Headache and Pain*, 19(1), 1-11.
- Volta, G. D. *et al.* (2020). Cathodal tDCS Guided by Thermography as Adjunctive Therapy in Chronic Migraine Patients: A Sham-Controlled Pilot Study. *Front Neurol*, 11(121), 1-8.
- Vries, T., Villalón, C. M. MaassenVanDenBrink, A. (2020). Pharmacological treatment of migraine: CGRP and 5-HT beyond the triptans. *Pharmacol Ther*, 211(4), 1-13.
- Wattiez, A.-S., Sowers, L. P. e Russo, A. F. (2020). Calcitonin gene-related peptide (CGRP): Role in migraine pathophysiology and therapeutic targeting. *Expert Opin Ther Targets*, 24(2), 91-100.

- World Health Organization. (2016). *Headache disorders*. in: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/headache-disorders>. Consultado em fevereiro de 2020.
- World Health Organization. (2020). *How common are headaches?* in: <https://www.who.int/news-room/q-a-detail/how-common-are-headaches>. Consultado em fevereiro de 2020.
- World Records Union. (2018). *GammaCore Sapphire Helps Control Migraines and Cluster Headaches*. in: <http://worldkings.org/tag/gammacore-sapphire-helps-control-migraines-and-cluster-headaches>. Consultado em setembro de 2020.
- Yap, J. Y. *et al.* (2020). Critical Review of Transcutaneous Vagus Nerve Stimulation: Challenges for Translation to Clinical Practice. *Front Neurosci*, 14(284), 6-24.
- Yemisci, M. e Eikermann-Haerter, K. (2019). Aura and Stroke: relationship and what we have learnt from preclinical models. *J Headache Pain*, 20(1), 1-8.