

O futuro dos cuidados agudos e prevenção de enxaqueca.

A enxaqueca é uma doença prevalente, incapacitante, subdiagnosticada, crônica e subtratada. Uma vez que o diagnóstico da enxaqueca é feito e a incapacidade e as comorbidades foram avaliadas, a tarefa seguinte será desenvolver um plano individualizado de tratamento. Esta revisão foca nos fármacos de uso corrente e emergente e os procedimentos para o tratamento de enxaqueca.

Fármaco em estudo: tizanidina

Autoria: KRYMCHANTOWSKI, A.V., RAPOPORT, A. M., JEVOUX, C.C. The future of acute care and prevention in headache. **Neurol Sci.** v. 28:S166–S178. 2007.

Resumo

Introdução

A enxaqueca é uma doença prevalente, incapacitante, subdiagnosticada, crônica e subtratada. É uma desordem neurológica com uma base genética. Na fisiopatologia da enxaqueca há disfunção em áreas do tronco cerebral. A dor é associada à percepção sensitiva alterada dos estímulos que não são, geralmente, dolorosos, bem como da ativação de um mecanismo neurovascular (dilatador).

Os últimos 15 anos produziram um arsenal de fármacos que atuam sobre a atividade excitatória glutamato-mediada ou sobre a atividade inibitória GABA-mediada, fornecendo estabilização cortical e, neutralizando o desequilíbrio proposto no cérebro do paciente com enxaqueca.

Uma vez que o diagnóstico da enxaqueca é feito, e incapacidade e as co-morbidades foram avaliadas, a tarefa seguinte será desenvolver um plano individualizado de tratamento. Este plano, geralmente, tem diversos objetivos, que variam na prioridade, com características da dor de cabeça do paciente e preferências de tratamento.

Terapia Atual da Enxaqueca

Uma revisão completa da farmacoterapia atual para a enxaqueca vai além desta revisão. Atualmente, a farmacoterapia é dividida entre o cuidado agudo e o preventivo. Virtualmente, cada paciente beneficia-se do tratamento agudo, que pode ser subdividido em tratamentos não-específicos (isto é, aspirina, acetaminofeno, fármacos antiinflamatórios não esteroidais, opióides e analgésicos) e enxaqueca-específicos (ergotamina, deidroergotamina e os triptanos).

Os medicamentos utilizados para o tratamento atual da enxaqueca estão listados na Tabela 1.

Tabela 1. Escolhas de tratamento preventivo da enxaqueca (dados originais)

Drug	Efficacy	Adverse events	Comorbid condition	
			Relative contraindication	Relative indication
Beta-blockers	4+	2+	Asthma, depression, congestive heart failure, Raynaud's disease, diabetes	Hypertension, angina
Antiserotonin				
Pizotifen	4+	2+	Obesity	
Methysergide	4+	4+	Angina, vascular disease	Orthostatic hypotension
Ca channel blockers				
Verapamil	2+	1+	Constipation, hypotension	Aura, hypertension, angina, asthma
Flunarizine	4+	2+	Parkinson's, depression	Dizziness, vertigo
Antidepressants				
TCAs	4+	2+	Mania, urinal retention, heart block	Depression, anxiety, insomnia, pain
SSRIs	2+	1+	Mania	Depression, OCD
MAOIs	4+	4+	Unreliable patient	Refractory depression
Anticonvulsants				
Divalproex/valproate	4+	2+	Liver disease, bleeding disorders	Mania, epilepsy, anxiety
Gabapentin	2+	2+	Liver disease, bleeding disorders	Mania, epilepsy, anxiety
Topiramate	4+	2+	Kidney stones	Mania, epilepsy, anxiety
NSAIDs	2+	2+	Ulcer disease, gastritis	Arthritis, other pain disorders

Ratings are on a scale from 1+ (lowest) to 4+ (highest) based on strength of evidence

Resultados

Recentes avanços na terapia da enxaqueca

TOPIRAMATO: o topiramato (TPM) foi aprovado recentemente pelo FDA para a prevenção da enxaqueca. É um neuromodulador, que fornece mecanismos múltiplos da ação. Pode agir em canais de Na⁺ e de Ca⁺⁺, receptores de GABAA e sobre o AMPA (α-amino-3-hydroxy-5-methylisoxazole-4-propionic acid).

TPM tem também propriedades inibitórias sobre isoenzimas da anidrase carbônica. Depois da evidência inicial dos estudos abertos, dois grandes estudos multicêntricos, randomizados e duplo-cegos controlados por placebo confirmaram a segurança e eficácia. Em ambos os estudos, os participantes receberam três doses de TPM ou placebo. Os melhores resultados foram obtidos com uma dose de 100 ou 200 mg.

TIAGABINA: a tiagabina (TGB)

representa uma terapia eficaz para as apreensões parciais. TGB não induz nem inibe a função de enzimas hepáticas, e não interfere com outros fármacos, tais como a carbamazepina, teofilina, varfarina e digoxina. Com uma dose média de 10mg/dia, a maioria dos pacientes tem remissão de pelo menos 50% em seus ataques. Este fármaco não é usado rotineiramente nos EUA e não tem indicação do FDA.

LEVETIRACETAM: o levetiracetam (LEV) é um fármaco novo de mecanismo de ação desconhecido; é também um anticonvulsivante de largo-espectro. Um estudo aberto recente com LEV na prevenção da enxaqueca com 36 pacientes demonstrou que a frequência média da dor de cabeça por mês na linha de base era 24,9 dias e uma redução significativa foi obtida dentro de 1 mês (19,4, p<0,001), 2 meses (18,4, p<0,001) e mantida por 3 meses (18,0, p<0,001). A dose máxima utilizada foi de 3.000 mg/dia.

ZONISAMIDA: a zonisamida (ZNS) é um derivado da sulfonamida. ZNS apresenta uma combinação original de ações farmacológicas: bloqueio dos canais de sódio, cálcio e redução da neurotransmissão excitatória mediada por glutamato; inibição da produção excessiva de óxido nítrico e da anidrase carbônica.

CARVEDILOL: O uso de betabloqueadores para a prevenção de enxaqueca não é recente. Carvedilol foi estudado inicialmente nos pacientes com enxaqueca em um estudo com 76

pacientes. Dos 68 pacientes que terminaram este estudo, 40 (59%) tiveram uma redução de 50% das crises mensais; dez (15%) não tiveram nenhuma resposta significativa e 18 (26%) descontinuaram o estudo por causa dos efeitos adversos.

TIZANIDINA: é estruturalmente derivada do grupo imidazólico. O seu principal local de ação é a medula espinhal, onde a comprovação sugere que, pela estimulação de receptores alfa2 pré-sinápticos, ocorre inibição da liberação de aminoácidos excitatórios que estimulam os receptores N-metil-D-aspartato (NMDA).

Conclusões

O tratamento farmacológico da enxaqueca é dividido em preventivo e agudo, dentro de um grande arsenal de opções farmacológicas. Uma melhor compreensão da fisiopatologia da enxaqueca, bem como o encontro dos alvos moleculares, conduzirão a um número crescente de oportunidades terapêuticas.

Exemplificação da Fórmula

1.

Tizanidina– cápsula	
Tizanidina.....	2 mg
Excipiente qsp.....	1 cápsula
Mande..... cápsulas.	
Posologia: 1 cápsula ao dia ou a critério médico.	

As exemplificações de formulações contidas neste artigo são apresentadas como sugestão, podendo ser modificadas a critério médico.

Sugestão de Leitura

1. Burstein R, Collins B, Jakubowski M (2004) Defeating migraine pain with triptans: a race against the development of cutaneous allodynia. *Ann Neurol* 55: 19–26
2. Goadsby PJ (2001) Pathophysiology of migraine. In: Silberstein SD, Lipton RB, Dalessaio DJ (eds) *Wolff's headache and other head pain*, 7th edn. Oxford University Press, Oxford, pp 57–72
3. Goadsby PJ, Lipton RB, Ferrari MD (2002) Migraine – current understanding and treatment. *N Engl J Med* 346: 257–270
4. May A, Goadsby PJ (1999) The trigeminovascular system in humans: pathophysiology implications for primary headache syndromes of the neural influences on the cerebral circulation. *J Cereb Blood Flow Metab* 19: 115–127
5. Stewart WF, Shechter A, Lipton RB (1994) Migraine heterogeneity, disability, pain intensity, and attack frequency and duration. *Neurology* 44[Suppl 14]: S24–S39 2.
6. Welch KMA, Barkley GL, Tepley N et al (1993) Central neurogenic mechanisms of migraine. *Neurology* 43: S21–S2

Farmacologia Resumida

Fármaco	Tizanidina
Classe Terapêutica	Relaxante muscular de ação central Antiespasmódico
Indicações Principais	<ul style="list-style-type: none"> • Espasmo muscular doloroso: <ul style="list-style-type: none"> - associado com distúrbios estáticos e funcionais da coluna (síndromes cervical e lombar). - após cirurgia, como por exemplo: de hérnia de disco intervertebral ou de osteoartrite do quadril. • Esclerose múltipla. • Afecções neurológicas que ocorrem com espasmos musculares. • Doença da medula espinhal devido a processos degenerativos, traumáticos, infecciosos ou tumorais. • Acidentes cerebrovasculares e paralisia cerebral.
Interações Medicamentosas Principais	<ul style="list-style-type: none"> • Acetaminofeno: Essa associação resulta na diminuição do tempo para o pico do efeito da tizanidina em 16 minutos; essa diminuição não é relatada como de significância clínica, salvo em casos de espasmo muscular grave. • Álcool e outros fármacos depressores do SNC: O uso concomitante destes fármacos pode potencializar os efeitos hipotensores de ambos; recomenda-se atenção; o uso de tizanidina com outros agonistas alfa 2 adrenérgicos não é recomendada. • Contraceptivos orais: Pode haver redução do <i>clearance</i> de tizanidina em aproximadamente 50%; o reajuste da dose é recomendado. • Fenitoína: Há aumento das concentrações séricas de fenitoína durante essa associação, especialmente em pacientes que fazem uso de tizanidina por mais de duas semanas.
Reações Adversas Principais	<ul style="list-style-type: none"> • Comuns: sonolência, inconsciência, fadiga, tontura, boca seca e discreta redução da pressão arterial. • Astenia. • Cansaço. • Enjôos; • Sonolência ou insônia. • Constipação. • Bradicardia.
Precauções de Uso	<ul style="list-style-type: none"> • Uma vez que a disfunção hepática tem sido relatada em associação com a tizanidina (mas raramente sob doses acima de 12 mg), recomenda-se a monitoração mensal dos testes de função hepática durante os primeiros quatro meses de tratamento em pacientes que recebem doses superiores ou equivalentes a 12 mg e em pacientes nos quais os sintomas clínicos sugerem uma disfunção hepática, tais como náusea, anorexia ou cansaço. O tratamento com tizanidina deve ser descontinuado se os níveis séricos das transaminases SGPT ou SGOT estiverem, continuamente, três vezes acima do limite da faixa de normalidade. • Em pacientes com insuficiência renal (<i>clearance</i> da creatinina menor que 25 mL/min), recomenda-se iniciar o tratamento com 2 mg, uma vez ao dia. Os aumentos da posologia devem ser feitos gradativamente, de acordo com a tolerabilidade e a eficácia. Se a eficácia precisar ser melhorada, recomenda-se aumentar primeiramente a dose única diária, antes de aumentar a frequência de administração. • A posologia deverá ser adequada, cuidadosamente, em pacientes com insuficiência cardíaca. • Os pacientes que conduzem veículos ou manejam maquinário devem ser prevenidos ao iniciar o tratamento, pois podem apresentar enjôo e sonolência. • Embora não tenha sido estabelecida sua inocuidade durante a gravidez e a lactação, não foram detectados, até o momento, efeitos teratogênicos nos estudos pré-clínicos. • A tizanidina potencializa os efeitos do álcool e de medicamentos depressores do sistema nervoso central (anti-histamínicos, antipiréticos, antialérgicos, sedativos, tranqüilizantes, relaxantes musculares, anestésicos, inclusive os utilizados em odontologia). O paciente deve ser aconselhado a entrar em contato com o médico e o farmacêutico antes de utilizar quaisquer desses produtos.

Referências

1. Martindale; *The Complete Drug Reference*; 33ª edição; Pharmaceutical; Massachusetts, 2002.
2. *Mosby's Drug Consult™*. An Imprint of Elsevier Science. St. Louis, EUA; 2002.
3. United States Pharmacopeial Convention; *Drug Information for the Health Care Professional (USP DI)*; 20ª edição.
4. Korolkovas, A. e França, F.F.C.A. *Dicionário Terapêutico Guanabara*. Edição 2001/2002. Editora Guanabara Koogan. Rio de Janeiro-RJ.
5. Rang, H. P.; Dale, M. M.; Ritter, J. M.; *Farmacologia*; 5ª edição (3ª revisão); Editora Guanabara Koogan; Rio de Janeiro, 2005.
6. Goodman & Gilman. *The pharmacological basis of therapeutics*, 11th ed. Bruton, Lazo and Parker editors; Mc Graw Hill Ed. USA, 2006.
7. Tizanidine. Disponível em: <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/druginfo/medmaster/a601121.html>. Acesso em 03 de setembro de 2007.

Artigo Técnico Neurologia é parte integrante do **SAP®**, produto exclusivo da Racine Consultores Ltda.