UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS
Curso de Graduação em Farmácia-Bioquímica

Tratamento e profilaxia de enxaqueca no Brasil: cenário atual e novas perspectivas

Jéssica Nacazume

Trabalho de Conclusão do Curso de Farmácia-Bioquímica da Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo.

Orientador(a):
Profa. Dra. Tania Marcourakis

São Paulo

2019

SUMÁRIO

Pág.
LISTA DE ABREVIATURAS 1
RESUMO 2
1. INTRODUÇÃO.....4
2. OBJETIVO(S) 7
3. MATERIAIS E MÉTODOS 7
3.1. Estratégias de pesquisa 8
3.2. Critérios de inclusão 9
3.3. Critérios de exclusão 10
3.4. Coleta e análise dos dados.....10
4. RESULTADOS 10
4.1. Fisiopatologia da enxaqueca 10
4.2. Diretrizes para o manejo clínico da enxaqueca no Brasil 15
4.2.1. Tratamento da crise de enxaqueca.....15
4.2.2. Tratamento da crise de enxaqueca no setor de emergência.....19
4.2.3. Tratamento profilático da enxaqueca 20
4.2.4. Tratamento profilático da enxaqueca crônica 23
4.3. Cenário de tratamento da enxaqueca em estudos de mundo real 25
4.4. Custos da enxaqueca no Brasil 29
4.5. Perspectivas de novos tratamentos farmacológicos 31
5. DISCUSSÃO.....35
6. CONCLUSÃO.....41
7. BIBLIOGRAFIA.....44

LISTA DE ABREVIATURAS

AIH	Autorizações de Internação Hospitalar
AINEs	Anti-inflamatórios não esteroidais
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
ANS	Agência Nacional de Saúde Suplementar
CEM	Cefaleia por uso excessivo de medicamento
CGRP	Peptídeo relacionado ao gene da calcitonina
CID	Classificação Internacional das Doenças
CMED	Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos
CONITEC	Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS
CTC	Complexo Trigeminocervical
EFNS	Federação de Sociedades Neurológicas Europeias
EHF	Federação Europeia de Cefaleia
FDA	*Food and Drug Administration*
ICHD	International Classification of Headache Disorders
IMAO	Inibidores de Monoaminoxidase
MIDAS	Migraine Disability Assessment
NICE	Instituto Nacional De Excelência em Saúde e Cuidados
OMS	Organização Mundial de Saúde
PACAP	Peptídeo ativador da adenilil ciclase hipofisária
SBCe	Sociedade Brasileira de Cefaleia
SIA	Sistema de Informações Ambulatoriais do Sistema Único de Saúde
SIH	Sistema de Informações Hospitalares do Sistema Único de Saúde
SUS	Sistema Único de Saúde
VPAC1	Receptor do polipeptídio intestinal vasoativo 1

RESUMO

NACAZUME, J. **Tratamento e profilaxia de enxaqueca no Brasil: cenário atual e novas perspectivas**. 2019. 48 f. Trabalho de Conclusão de Curso de Farmácia-Bioquímica – Faculdade de Ciências Farmacêuticas – Universidade de São Paulo, São Paulo, 2019.

Palavras-chave: ENXAQUECA; TRATAMENTO; ANTI CGRP

Introdução: A enxaqueca consiste em cefaleias acompanhadas de alterações sensoriais, que podem ocorrer de forma episódica ou crônica. É considerada a sexta maior causa específica de incapacidade no mundo, mas, apesar do impacto na qualidade de vida e nos custos gerados para a sociedade, a doença permanece subestimada, com tratamentos antigos, inespecíficos, de eficácia mediana e frequentes efeitos adversos. Este trabalho se propõe a avaliar o cenário de tratamento e profilaxia da enxaqueca no Brasil e as perspectivas mediante a aprovação dos novos tratamentos profiláticos específicos.

Objetivos: Descrição do cenário brasileiro atual de tratamento e profilaxia da enxaqueca, perspectivas terapêuticas, e discussão acerca dos potenciais desafios que os novos tratamentos profilático com imunobiológicos terão no Brasil.

Material e Métodos: Buscou-se nas bases de dados MEDLINE (via PubMed), SciELO e BVS Salud artigos publicados nos últimos 10 anos acerca do tratamento e custos da enxaqueca no Brasil e nos últimos 5 anos acerca de perspectivas terapêuticas, além de consulta a sites de sociedades médicas, dados do DataSUS e anais de congressos.

Resultados: No Brasil, as únicas diretrizes para o manejo da enxaqueca são as recomendações da Sociedade Brasileira de Cefaleia, não havendo protocolos próprios do Ministério da Saúde. O tratamento da crise pode ser feito com triptanos (específicos e mais potentes) ou com medicamentos não específicos. Na prática clínica, a minoria dos pacientes usa triptanos para alívio agudo da crise. O tratamento profilático não é feito de forma padronizada no país, sendo que 30% e 10% de pacientes públicos e privados, respectivamente, nem recebem a prescrição. Os medicamentos profiláticos mais usados são antidepressivos, bloqueadores de canais de cálcio, betabloqueadores e antiepilépticos. Pacientes com enxaqueca crônica tem apenas duas opções preventivas recomendadas: topiramato e toxina onabotulínica. Com o avanço no

entendimento da fisiopatologia da enxaqueca, houve o desenvolvimento de terapias mais alvo seletivas, como os anticorpos monoclonais direcionados para o CGRP ou seu receptor para prevenção de enxaqueca episódica ou crônica. Embora haja evidências de bom perfil de eficácia, segurança e tolerabilidade, as recomendações internacionais limitaram o uso dessas terapias a pacientes com falha terapêutica anterior, pois, apesar do seu potencial para primeira linha, o custo é muito alto. Por outro lado, a enxaqueca também gera custos com uso recorrente de exames dispendiosos, além de ônus devido ao absenteísmo e perda de produtividade no trabalho (estimado em R$ 23,3 bilhões anuais).

Conclusão: A enxaqueca é um distúrbio neurológico de impacto econômico e societal relevante. Na prática clínica brasileira, muitos pacientes ainda se tratam com analgésicos simples e anti-inflamatórios não esteroidais, a prescrição de profilaxia não é feita de forma padronizada e o manejo não é ideal. Os tratamentos preventivos imunobiológicos, mais específicos, devem estar disponíveis no Brasil a partir do ano que vem, porém, enfrentarão dificuldades de acesso, pois tem custo significativamente maior do que as terapias disponíveis. Uma possível incorporação no sistema de saúde público ou privado dependeria de negociações comerciais, análises farmacoeconômicas e evidências de efetividade em mundo real, para garantir o melhor tratamento aos pacientes de forma custo-efetiva.

1. INTRODUÇÃO

O termo enxaqueca se refere a um distúrbio neurológico primário, no qual episódios de cefaleia debilitante são acompanhados de alterações sensoriais. Segundo a classificação feita pela Sociedade Internacional de Cefaleias (INTERNATIONAL HEADACHE SOCIETY, 2014), esses episódios podem durar de 4 a 72 horas e envolvem dores de cabeça de intensidade moderada ou grave, tipicamente pulsáteis, unilaterais, que podem ser agravadas por atividades de rotina e frequentemente estão associadas a náuseas, vômitos, fotofobia e fonofobia. Pelo menos cinco episódios de cefaleias com essas características devem ocorrer para que seja enquadrado no diagnóstico de enxaqueca. Ademais, cerca de 20% das pessoas que sofrem com enxaqueca também vivenciam episódios com aura (RUSSO, 2015), que podem envolver perturbações visuais, sensoriais, da fala/linguagem e motoras. Apesar de a enxaqueca ser normalmente episódica, existe também a forma crônica, caracterizada pela ocorrência de cefaleias em 15 ou mais dias por mês, sendo oito dias ou mais com as crises satisfazendo os critérios de enxaqueca, durante mais de 3 meses. No Brasil, estima-se que a prevalência de enxaqueca seja de 15,8% da população (QUEIROZ; SILVA JUNIOR, 2015).

As crises de enxaqueca são incapacitantes e limitantes, causando grande impacto na vida das pessoas que sofrem com a doença. De acordo com o *Global Disease Burden* publicado pela Organização Mundial da Saúde (OMS) em 2016, a enxaqueca é a sexta causa específica de incapacidade no mundo (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2018). Ela afeta aproximadamente o dobro de mulheres do que homens e ocorre principalmente entre 15 a 49 anos, compreendendo justamente a faixa etária da população em idade ativa. Em um estudo transversal global realizado em 2018 com pacientes que sofriam de enxaqueca por mais de 4 dias por mês e que já tiveram falha no tratamento profilático, 87% relataram impactos na vida pessoal, social ou profissional (MARTELLETTI et al., 2018). Dentre as consequências negativas relatadas na vida privada, mais da metade relatou perder eventos importantes ou evitam marcar compromissos por causa das crises. Já no âmbito profissional, as mais relatadas foram a incapacidade de se concentrar no trabalho (52%), perder dias de trabalho (32%) e falta de compreensão pelos colegas a respeito da condição

(27%). A média de dias perdidos de trabalho por mês devido à enxaqueca foi de 4,6 dias. Neste mesmo estudo, também se observou que mais de um terço dos participantes precisou de atendimento emergencial devido à enxaqueca no último ano, indicando uma tendência de maior utilização de recursos de saúde. Alinhado a este dado, está o estudo *International Burden of Migraine Study* que avaliou a correlação entre a enxaqueca crônica em cinco países da Europa com custos adicionais para a saúde devido ao maior uso dos serviços médicos (BLOUDEK et al., 2012). Desta forma, a doença acaba impactando não só a qualidade de vida do indivíduo, como também resulta em custos para o sistema de saúde e para a sociedade, tanto diretos como indiretos, sendo estes de especial relevância devido às perdas de produtividade no trabalho.

Apesar de sua importância, a enxaqueca permanece uma doença subestimada e, consequentemente, subdiagnosticada e subtratada no mundo todo. A OMS estima que apenas 40% das pessoas com enxaqueca sejam corretamente diagnosticadas (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2016). Na própria sociedade existe uma percepção de que a doença não é grave, justamente pela ocorrência episódica, por não ser contagiosa, nem causar a morte. Dessa forma, durante os últimos 20 anos, houve poucos avanços em relação ao desenvolvimento de tratamentos específicos para a doença.

Atualmente, os pacientes podem utilizar triptanos (agonistas de receptores 5-HT1B/D) e ergotaminas para o tratamento abortivo das crises de enxaqueca. No entanto, apenas 29 a 50% dos pacientes usando triptanos conseguem alívio da dor por 24 horas seguidas, sendo que a taxa cai para 8% dentre os que usam ergotamina (CAMERON et al., 2015). Além disso, esses medicamentos também são frequentemente associados a efeitos adversos, incluindo potenciais complicações cardiovasculares (LODER, 2010). Por conta disso e de questões relacionadas ao maior custo dessas medicações, a maioria das pessoas com enxaqueca acaba utilizando anti-inflamatórios não-esteroidais para o alívio da dor aguda, mesmo com taxas de resposta inferiores à dos triptanos. Além disso, a OMS estima que metade das pessoas com dores de cabeça se automedica (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2016), o que agrava este cenário, já que o uso excessivo de medicações sem orientação médica pode levar ao desenvolvimento de enxaqueca crônica por abuso de medicação.

Existe também o tratamento de caráter preventivo da enxaqueca. No entanto, nenhum dos medicamentos atualmente usados para este propósito foi desenvolvido especificamente para tal fim (ESTEMALIK; TEPPER, 2013). Dentre eles, incluem-se antiepilépticos (topiramato, valproato sódico), antidepressivos (amitriptilina), beta-bloqueadores (propranolol), entre outros. Desde 2010, o FDA (*US Food and Drug Administration*) também aprova o uso de toxina onabotulínica (Toxina botulínica tipo A) para o tratamento profilático de enxaqueca crônica. Mais recentemente, em 2018, o FDA também aprovou o uso de três novos medicamentos imunobiológicos injetáveis para o tratamento preventivo da enxaqueca (HOY, 2018; LAMB, 2018; US FOOD AND DRUG ADMINISTRATION, 2018). Trata-se da primeira classe de medicamentos desenvolvidos especificamente para este fim, constituindo uma nova classe de fármacos baseada no bloqueio da atividade do peptídeo relacionado ao gene da calcitonina (CGRP), uma molécula envolvida nas crises de enxaqueca.

No Brasil, estes novos medicamentos ainda não estão disponíveis para uso na prática clínica. Em 2019, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) aprovou dois imunobiológicos para o tratamento preventivo da enxaqueca, no entanto, ambos ainda estão em análise na Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED) para definir seu preço máximo de comercialização no país. Desse modo, o tratamento farmacológico de enxaqueca ainda se baseia majoritariamente em abordagens tradicionais e inespecíficas. No sistema público, a situação é ainda mais deficiente: estima-se que 30% dos pacientes não recebem tratamento preventivo necessário, que geralmente consiste em antidepressivos tricíclicos e beta-bloqueadores. Já em centros privados, observou-se maior porcentagem de pacientes recebendo prescrição para tratamentos profiláticos (90%), geralmente antidepressivos tricíclicos, beta-bloqueadores ou neuromoduladores (KRYMCHANTOWSKI; JEVOUX, 2015).

Dado o panorama exposto, considerando os impactos significativos da enxaqueca para o indivíduo e para a sociedade, este trabalho se propõe a avaliar o cenário de tratamento e profilaxia da doença no Brasil, tanto em aspectos clínicos como econômicos. A avaliação de gastos com procedimentos para enxaqueca, tanto no âmbito público como privado, faz-se relevante no momento,

principalmente frente à potencial necessidade de futuras análises de impacto econômico e custo-efetividade para uma melhor discussão acerca do acesso ao mercado dos novos tratamentos imunobiológicos, a primeira classe específica para enxaqueca.

2. OBJETIVO(S)

O presente Trabalho de Conclusão de Curso (TCC) tem por objetivos: (1) descrever o cenário atual de tratamento e profilaxia da enxaqueca em adultos e seu impacto no Brasil em aspectos clínicos e econômicos; (2) descrever as novas perspectivas de tratamento e prevenção de enxaqueca; e por fim, (3) discutir os potenciais desafios para a entrada no Brasil do novo tratamento profilático com imunobiológicos.

3. MATERIAIS E MÉTODOS

Foi realizada uma revisão bibliográfica de artigos científicos publicados nos últimos 10 anos (2009-2019) nas bases científicas MEDLINE (via Pubmed), SciELO e BVS Salud, com o objetivo de descrever o atual cenário de tratamento e profilaxia de enxaqueca em adultos no Brasil, bem como estimativas de custos diretos e indiretos gerados ao sistema de saúde do país. Adicionalmente, foi feita uma busca suplementar das últimas versões das diretrizes e protocolos clínicos referentes ao manejo da enxaqueca publicadas pela Sociedade Brasileira de Cefaleia, Academia Brasileira de Neurologia, Associação Médica Brasileira ou Ministério da Saúde, e uma busca manual por resumos publicados em anais de congressos referentes aos custos de enxaqueca, conforme descrito na seção “3.1. Estratégias de Pesquisa”.

As informações acerca do cenário atual de tratamento de enxaqueca no Brasil foram complementadas com o uso de dados de mundo real, extraídos a partir de bases públicas do Sistema Único de Saúde (DataSUS). Os procedimentos relacionados à enxaqueca foram identificados a partir do código G.43 da Classificação Internacional das Doenças (CID 10), possibilitando a estimativa dos custos diretos da doença para o sistema público.

Adicionalmente, foi feita uma revisão de literatura para avaliar as perspectivas de novos tratamentos farmacológicos para enxaqueca,

selecionando apenas artigos relevantes publicados nos últimos 5 anos, conforme descrito na seção “3.1. Estratégias de Pesquisa”.

3.1. Estratégias de pesquisa

Para a condução da revisão de literatura acerca do cenário de tratamento da enxaqueca no Brasil, elaborou-se uma estratégia de busca utilizando descritores que permitissem a identificação dos estudos de interesse nas bases de dados anteriormente citadas. Os principais descritores utilizados foram: “tratamento”, “profilaxia” e “custo”, combinados aos termos “enxaqueca” e “Brasil”. A busca foi feita também com seus correspondentes em inglês, conforme detalhado no Quadro 1.

Quadro 1. Estratégia de busca na revisão de literatura

Descritores	Base de Dados
(((((treatment) OR "prophylaxis") OR cost) AND migraine[Title/Abstract]) AND Brazil) Filters activated: published in the last 10 years	**¨MEDLINE, via Pubmed** N = 142
#1: (migraine) AND (treatment) AND (Brazil) #2: (migraine) AND (cost) AND (Brazil) #3: (migraine) AND (prophylaxis) AND (Brazil) #4: #1 AND #2 AND #3 Filters: 2009-2019	**SciELO** **N = 4**
#1: (tw:(migraine)) AND (tw:(treatment)) AND (tw:(Brazil)) #2: (tw:(migraine)) AND (tw:("prophylaxis")) AND (tw:(Brazil)) #3: (tw:(migraine)) AND (tw:(cost)) AND (tw:(Brazil)) Filters: 2009-2019	BVS Salud N = 37

Adicionalmente, buscou-se nos sites da Sociedade Brasileira de Cefaleia, da Academia Brasileira de Neurologia, da Associação Médica Brasileira e do Ministério da Saúde publicações acerca de diretrizes ou protocolos clínicos referentes ao manejo clínico da enxaqueca.

Foi também realizada uma busca manual em resumos e pôsteres que tenham sido publicados em anais de congressos, contemplando o tema de custos diretos e indiretos associados à enxaqueca no Brasil.

Para a avaliação das perspectivas de novos tratamentos farmacológicos para enxaqueca, foi realizada uma outra busca nas bases MEDLINE (via Pubmed), SciELO e BVS Salud. A estratégia de busca utilizou os termos “tratamento OR treatment OR prevenção OR preventive OR profilaxia OR profilático OR prophylaxis” combinados a “migraine OR enxaqueca” e ao termo “new OR emerging OR novo OR emergente”.

3.2. Critérios de inclusão

Os critérios de inclusão utilizados para seleção dos artigos científicos acerca do tratamento e profilaxia de enxaqueca no Brasil foram: estudos observacionais transversais, longitudinais, retrospectivos ou prospectivos, estudos econômicos, diretrizes e revisões sistemáticas avaliando a prática clínica no tratamento de enxaqueca no Brasil. Apenas estudos em português ou inglês, publicados nos últimos dez anos, foram analisados, excluindo-se publicações em outras línguas e referências em duplicata.

As diretrizes clínicas consultadas foram incluídas independentemente do ano de publicação, contanto que fossem as versões mais recentes, referentes ao manejo clínico da enxaqueca no Brasil.

Já a busca manual por resumos publicados em anais de congressos incluiu apenas trabalhos contendo análises e resultados relacionados aos custos e impactos econômicos de enxaqueca no Brasil nos últimos 10 anos.

A seleção de artigos acerca dos novos tratamentos farmacológicos incluiu apenas artigos relevantes ao tema, publicados nos últimos 5 anos, no formato de revisões sistemáticas ou de meta-análise, em língua inglesa ou português. A triagem dos estudos foi feita pelo título, disponibilidade de acesso pela rede da Universidade de São Paulo e análise do resumo.

3.3. Critérios de exclusão

Foram excluídos os estudos que descreveram seus resultados utilizando definição inespecífica de cefaleias primárias ou que abordaram apenas cefaleias secundárias. Também foram excluídos estudos clínicos intervencionais, protocolos de estudos, comentários, cartas, editoriais e revisões narrativas.

3.4. Coleta e análise dos dados

A triagem dos estudos foi feita, inicialmente, de acordo com o título e análise do resumo. Estudos relevantes para o tema proposto e em conformidade com os critérios de elegibilidade supracitados foram elencados para leitura integral. Estudos sem disponibilidade de acesso pela rede da Universidade de São Paulo não puderam ser avaliados na íntegra. Após leitura integral dos artigos, os estudos incluídos tiveram seus dados extraídos.

Os dados dos artigos científicos e diretrizes selecionados foram analisados quanto ao tipo de publicação, desenho e objetivo do estudo, ano de publicação, tratamentos utilizados e características dos pacientes quanto ao tipo de enxaqueca.

4. RESULTADOS

Após a remoção de duplicatas, a revisão sistemática acerca do cenário de tratamento atual de enxaqueca no Brasil retornou 150 artigos. Após revisão de títulos e resumos, 16 citações relevantes para o assunto foram selecionadas para leitura integral do artigo. Desses estudos, apenas cinco foram incluídos para a extração de dados, de acordo com os critérios de elegibilidade. Adicionalmente, foram incluídas três diretrizes da Sociedade Brasileira de Cefaleia e dois resumos publicados em anais de congressos para descrição dos resultados.

4.1. Fisiopatologia da enxaqueca

Durante muitos anos, a hipótese mais popular para explicar a fisiopatologia da doença foi a teoria vascular, que considerava a enxaqueca como uma perturbação vascular craniana, na qual a dor era decorrente da ativação de nervos sensoriais perivasculares por conta da dilatação anormal dos

vasos sanguíneos intracranianos. Hoje, acredita-se que a enxaqueca seja um distúrbio neurológico muito mais complexo, resultante de múltiplas alterações na conectividade e função da rede cerebral central e periférica. Além de contar com uma importante contribuição genética, a ocorrência de enxaqueca também depende da interação com fatores epigenéticos, como alimentação, estresse, ciclo de sono, uso de medicamentos, entre outros. Deste modo, apenas alterações vasculares não são suficientes para explicar a fisiopatologia envolvida. Alguns mecanismos fisiopatológicos atualmente estudados e que podem estar envolvidos na enxaqueca incluem hiperexcitabilidade cortical, alterações na modulação de áreas do tronco cerebral, tálamo e hipotálamo, e sensibilização trigeminal central e periférica, com liberação de peptídeos, como o peptídeo relacionado ao gene da calcitonina (CGRP) (CHARLES, 2018; ONG; WEI; GOADSBY, 2018).

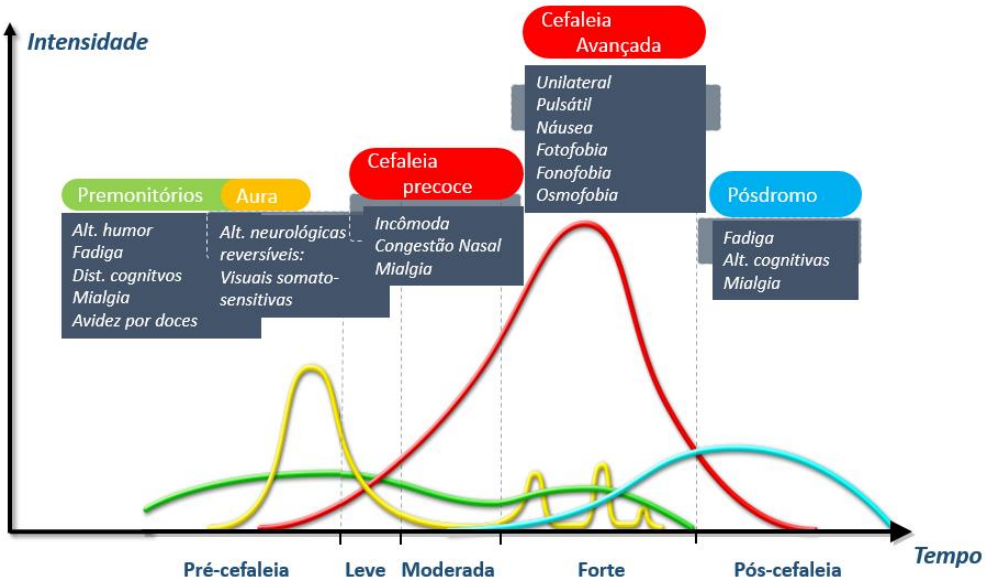
Apesar da enxaqueca ter correlação familiar importante, ainda não foram identificadas mutações genéticas com efeito significativo para o desenvolvimento da doença. Por outro lado, cerca de 38 loci gênicos associados à enxaqueca já foram validados em estudos populacionais. Identificou-se que esses loci possuem diversos genes expressos em tecido vascular e gastrointestinal e que vários conjuntos de genes associados à biologia vascular estão mais presentes nesses loci (CHARLES, 2018). Tais achados reforçam o potencial papel de mecanismos vasculares envolvidos na fisiopatologia da doença, embora não como causa primária.

Acredita-se que a ativação e modulação do sistema trigeminovascular estejam envolvidas em diversos mecanismos da enxaqueca. O sistema trigeminovascular consiste em axônios periféricos do gânglio trigeminal que inervam estruturas intracranianas relacionadas à dor, como as meninges, e que depois entram no tronco cerebral. As terminações aferentes do nervo trigêmeo, por sua vez, fazem conexões com o núcleo caudal do nervo trigêmeo, localizado no complexo trigeminocervical (CTC). Assim, quando ocorre um estímulo às meninges, as fibras sensoriais são ativadas e as informações são transmitidas para os neurônios do CTC, via liberação de neuropeptídeos vasoativos, como o peptídeo relacionado ao gene da calcitonina (CGRP), a neuroquinina A e o peptídeo ativador da adenilil ciclase hipofisária (PACAP). O CTC é uma área de convergência do núcleo caudal do trigêmeo com projeções aferentes de fibras

nervosas da medula espinhal cervical superior (C1 - C2), do músculo da face e de nervos occipitais, ficando desta forma, responsável por receber e organizar a percepção da dor na região. Ademais, o CTC se conecta com núcleos de regiões do encéfalo, como hipotálamo, tálamo e tronco cerebral, que estão envolvidos no processamento da dor (ONG; WEI; GOADSBY, 2018).

Para melhor compreensão dos eventos fisiopatológicos envolvidos na enxaqueca, costuma-se dividir a crise em quatro fases: premonitória, de aura, de cefaleia e de resolução (pósdromo), conforme ilustrado na Figura 1. No entanto, ressalta-se que essas fases não ocorrem necessariamente de modo linear, com sobreposição de sintomas, que podem ocorrer em apenas uma fase ou durante todo o ataque. Além disso, nem todas as fases estão presentes em todas as crises de enxaqueca: a aura, por exemplo, não ocorre ou não é percebida por todas as pessoas (CHARLES, 2018).

Figura 1. Fases da crise de enxaqueca



A crise de enxaqueca pode ser dividida em fases de acordo com a sintomatologia: a premonitória, aura (pré-cefaleia), cefaleia (em diferentes intensidades) e pósdromo (pós cefaleia).

Fonte: Adaptado de Cady et al. *Headache.* 2002; 42:204.

A fase premonitória é composta por sintomas, como fadiga, bocejo, poliúria, dificuldade de concentração, mudanças de humor, irritabilidade, sensibilidade à luz, entre outros, os quais normalmente aparecem horas antes

do início da dor de cabeça. A ocorrência de alguns desses sintomas, como por exemplo, poliúria e mudanças de humor e de apetite, pode estar relacionada com alterações na atividade e conectividade do hipotálamo, observadas horas antes do início da cefaleia, por meio de exames de imagem em estudos conduzidos com pacientes de enxaqueca (CHARLES, 2018). O hipotálamo desempenha um importante papel na regulação da função endócrina e autonômica, além de modular o processamento nociceptivo da via trigeminovascular, envolvendo transmissores como orexina, serotonina e dopamina (ONG; WEI; GOADSBY, 2018).

Outros estudos mostraram a ocorrência de alterações na atividade do tálamo e da conexão tálamo-cortical em pacientes com enxaqueca, tanto na fase premonitória, como durante e após as crises (CHARLES, 2018). O tálamo recebe informações do sistema trigeminovascular e é responsável pelo processamento e integração dos estímulos de dor, se conectando com diversas outras áreas do córtex central. Acredita-se que o tálamo tenha um papel importante como mediador da alodínia cutânea (dor a estímulos não dolorosos) e da alta sensibilidade à luz durante a fase de cefaleia (CHARLES, 2018). Desta forma, a alteração da conectividade desta via desempenha um papel chave no processamento sensorial aberrante associado à crise de enxaqueca.

Também foi demonstrado que, na fase premonitória, há intensificação na atividade do córtex occipital e ativação do tronco cerebral, o que estaria associado, respectivamente, à maior sensibilidade à luz e à ocorrência de náuseas na crise de enxaqueca (CHARLES, 2018).

O córtex cerebral também possui papel relevante na modulação da via nociceptiva do sistema trigeminovascular. Foi demostrado que pacientes com enxaqueca possuem alterações na estrutura e função das principais áreas corticais usualmente associadas ao processamento da dor (por exemplo, córtex insular, cingulado e o somatossensorial), deixando-os mais suscetíveis às crises de enxaqueca (ONG; WEI; GOADSBY, 2018). Acredita-se que a conexão entre a excitabilidade cortical e sua ação modulatória da dor ocorra por meio das vias cortico-trigeminais.

Além disso, estudos de ressonância magnética também demonstraram consistência entre alterações na conectividade do córtex, tálamo, hipotálamo, tronco cerebral, amígdala e cerebelo com alterações na função de diversos

circuitos envolvidos no processamento sensorial, da dor, da ansiedade e do humor. Apesar de não se saber ao certo o impacto dessas alterações, elas podem ter um papel chave na modulação da dor e da sensibilidade sensorial presentes durante e após uma crise de enxaqueca. Elas também podem estar relacionadas com a disfunção cognitiva, sintoma frequente e altamente incapacitante associado às crises de enxaqueca (CHARLES, 2018).

A fase da aura é variável, ocorrendo em cerca de 20% das pessoas com enxaqueca (RUSSO, 2015). Esta fase geralmente ocorre sem a presença da dor de cabeça e pode envolver perturbações visuais, sensoriais, olfativas, motoras e de linguagem. Os sintomas visuais são os mais prevalentes, dentre eles, o escotoma cintilante clássico, que ocorre em cerca de 50% dos pacientes (CHARLES, 2018). Ele é caracterizado por uma névoa no campo visual central, envolta por uma luz cintilante em forma de arco. Outros sintomas visuais comumente relatados são luzes cintilantes intermitentes e escotomas sem cintilação (pontos pretos) (CHARLES, 2018).

O registro sistemático da aura visual em um mesmo indivíduo por quase duas décadas forneceu informações importantes sobre a iniciação e propagação do fenômeno da aura no córtex visual. As observações indicaram que ela pode ter múltiplos focos de início dentro do córtex visual e que suas características clínicas correspondiam às regiões do córtex visual por onde o fenômeno da aura estava se propagando, embora ele fosse clinicamente silencioso em certas regiões (CHARLES, 2018). Acredita-se que a aura seja consequência da ativação do núcleo caudal trigeminal pela depressão cortical alastrante, definida como uma onda de excitabilidade cortical seguida por uma depressão neuronal de longa duração (BHASKAR et al., 2013). O início do fenômeno em pacientes com enxaqueca ocorre principalmente no córtex occipital e pode ser atribuído à elevação local de íons de hidrogênio, de potássio e outros agentes, como ácido araquidônico e óxido nítrico. Quando a elevação desses agentes chega a um limiar crítico, inicia-se uma onda de depressão cortical alastrante (BHASKAR et al., 2013). Apesar de bem aceita como a causa da aura, a depressão cortical alastrante ainda não tem papel bem definido na iniciação da dor de cabeça (ONG; WEI; GOADSBY, 2018).

Com os avanços na compreensão dos mecanismos fisiopatológicos envolvidos na enxaqueca, novas abordagens farmacoterapêuticas tem surgido,

direcionadas para alvos e vias específicas. Existem diversas evidências, por exemplo, apontando um papel importante do peptídeo relacionado ao gene da calcitonina (CGRP) como mediador da enxaqueca. Estudos mostraram que ocorre liberação de CGRP na circulação durante uma crise de enxaqueca, e que sua concentração se normaliza com administração de triptanos, mas não de um analgésico opioide inespecífico (CHARLES, 2018). Além disso, pacientes com concentrações aumentadas de CGRP respondiam menos ao tratamento com triptanos e diidroergotamina (para enxaqueca aguda) ou com toxina onabotulínica A (para enxaqueca crônica). Por fim, a infusão intravenosa de CGRP é capaz de desencadear sintomas semelhantes ao de um ataque agudo de enxaqueca em indivíduos suscetíveis (ONG; WEI; GOADSBY, 2018). Desta forma, recentemente foram desenvolvidos anticorpos visando o CGRP ou seus receptores e que, até o momento, mostraram eficácia no tratamento de enxaqueca nos estudos de fase III (ONG; WEI; GOADSBY, 2018).

Assim como para o CGRP, também há evidências sobre uma possível atuação do polipeptídeo de ativação da adenilil ciclase da hipófise (PACAP) como mediador da enxaqueca. A administração sistêmica de PACAP também desencadeou enxaqueca em indivíduos suscetíveis, e concentrações elevadas do peptídeo foram relatadas em pacientes com enxaqueca durante as crises (CHARLES, 2018). Ainda não se sabe ao certo qual o mecanismo de atuação do PACAP na enxaqueca. É possível que o peptídeo atue no receptor VPAC1, elevando as concentrações intracelulares de AMPc em nociceptores do trigêmeo periférico, resultando em nocicepção devido à sensibilização dos neurônios trigeminais. Além disso, a infusão de PACAP induz a liberação de CGRP do núcleo caudal trigeminal. Ainda não há evidências, porém, de que inibir a via do PACAP resultaria em tratamento eficaz para enxaqueca.

4.2. Diretrizes para o manejo clínico da enxaqueca no Brasil

4.2.1. Tratamento da crise de enxaqueca

A única diretriz oficial encontrada acerca do tratamento da crise de enxaqueca no Brasil foi o consenso de 2016 elaborado por um grupo de especialistas da Sociedade Brasileira de Cefaleia (SBCe) (BORDINI et al., 2016). Além de propor medidas educacionais e não farmacológicas para tratar a crise

de enxaqueca, tanto na criança como no adulto, o consenso traz recomendações acerca do tratamento farmacológico.

O tratamento da crise pode ser feito com medicamentos específicos (triptanos e derivados de ergotamina) ou não específicos (analgésicos simples e anti-inflamatórios não esteroidais, AINEs). O ideal é que tenham ação rápida e meia-vida curta ou intermediária. Pode ser necessário o uso concomitante de medicação antiemética, neurolopéticos e corticosteroides para aliviar outros sintomas da crise. Os antagonistas dopaminérgicos com ação antiemética, como metoclopramida, domperidona e bromoprida, podem ser úteis mesmo quando não há náuseas, uma vez que as crises de enxaqueca também causam gastroparesia.

O documento também comenta sobre os principais medicamentos que podem ser usados no manejo da crise. Os triptanos, por exemplo, são agonistas de receptores serotoninérgicos amplamente usados para este fim. Atualmente existem quatro moléculas desta classe em comercialização no Brasil: sumatriptana, naratriptana, rizatriptana e zolmitriptana. A resposta terapêutica a esta classe não é uniforme, sendo que apenas de 29 a 50% dos pacientes usando triptanos conseguem alívio da dor por 24 horas seguidas (CAMERON et al., 2015). O documento da Sociedade Brasileira de Cefaleia menciona que, mesmo falhando com um dos triptanos, o paciente ainda pode ter sucesso terapêutico com outro. De forma geral, a classe apresenta boa tolerabilidade, sendo sonolência o evento adverso mais comum. Alguns pacientes relataram sentir aperto torácico, na nuca ou no crânio minutos após o uso dessas substâncias.

O succinato de sumatriptana possui três formas de apresentação, possibilitando administração por via oral, subcutânea e nasal. Estas duas últimas vias proporcionam maior eficiência e rapidez de ação, sendo úteis para o tratamento de pacientes com sintomas precoces de náusea e vômito na crise. Em outros casos, recomenda-se tentar a administração oral de 50 mg de sumatriptana. Em caso de resposta insatisfatória, aumenta-se a dose para 100 mg. O tratamento ainda pode ser repetido após 2 horas caso não se obtenha resposta. A dose máxima diária é de 200 mg (via oral) ou 20 mg (injeção subcutânea) ou 40 mg (via nasal).

O cloridrato de naratriptana é comercializado apenas na forma de comprimidos orais de 2,5 mg. Comparado à sumatriptana, possui ação menos potente e com início mais demorado. Por outro lado, é considerado um dos triptanos com melhor perfil de tolerabilidade dentre os disponíveis no mercado brasileiro. Possui ação mais prolongada e aparenta ter uma taxa de recorrência de menos dor do que a sumatriptana.

O benzoato de rizatriptana é o mais potente dos triptanos orais: a resposta ao tratamento e a remissão da dor ocorrem em menos tempo do que com o uso de outros triptanos orais. O consenso brasileiro menciona a existência de uma interação medicamentosa entre rizatriptana e propranolol, cujo uso concomitante causa um rápido aumento na concentração plasmática de rizatriptana; neste caso, recomenda-se reduzir a dose de rizatriptana para 5 mg. No entanto, no Brasil é comercializada apenas a apresentação de comprimidos de 10 mg. Sua dose diária máxima recomendada é de 30 mg/dia.

Por último, a zolmitriptana possui boa biodisponibilidade oral e resposta terapêutica semelhante ao da sumatriptana. No Brasil, está disponível na forma de comprimidos orais de 2,5 mg. Não são feitos comentários adicionais sobre seu perfil de eficácia ou tolerabilidade no documento do consenso brasileiro.

Outra classe de medicamentos específicos para o tratamento da crise de enxaqueca são os derivados de ergotamina. Porém, por ter efeito não só em receptores serotoninérgicos, como também colinérgicos, adrenérgicos e muscarínicos, esta classe está associada a mais eventos adversos. Além disso, o consenso de especialistas menciona que o único derivado de ergotamina em comercialização no Brasil é a diidroergotamina, disponível apenas em associação com outros princípios ativos (dipirona, paracetamol, cafeína, metoclopramida), o que constitui outra limitação. Comenta-se que esta substância não possui absorção oral homogênea, não sendo possível prever qual concentração plasmática será atingida. Estima-se que apenas 8% pacientes usando ergotamina conseguem alívio da dor por 24 horas seguidas (CAMERON et al., 2015). Além disso, a diidroergotamina pode aumentar a náusea e êmese em alguns pacientes.

Uma vez que tanto os triptanos como os derivados de ergotamina agem nos mesmos receptores serotoninérgicos, não se indica o uso concomitante dessas substâncias. Em caso de uso de triptano, o paciente deve aguardar 6

horas para poder usar diidroergotamina; por outro lado, caso o paciente já tenha tomado diidroergotamina, deve esperar 24 h antes de usar um triptano.

Outro medicamento usado no manejo da crise é o isometepteno, um simpaticomimético com atividade vasoconstritora e ação analgésica, usado em associação com dipirona e cafeína para potencializar a ação destes. Seu uso é indicado para pacientes com enxaqueca de baixa intensidade.

O uso de analgésicos simples (como dipirona e acetaminofeno) e anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) também pode ser efetivo para o tratamento das crises de enxaqueca. Menciona-se que a dipirona, apesar de ter sido banida em alguns países pelo risco de agranulocitose, tem um bom perfil de segurança e pode ser usada em doses de 1 a 2 gramas para o tratamento da crise. O paracetamol é um medicamento de baixa potência, mas pode ser usado em pacientes com contraindicações aos AINEs e analgésicos.

A diretriz não recomenda o uso de opioides, uma vez que associações com codeína e tramadol se mostraram pouco eficientes e possuem maior risco de levar à cronicidade da enxaqueca. Apesar de tramadol isoladamente ter demonstrado algum efeito terapêutico, o consenso desaconselha seu uso no manejo das crises, pois existem outros medicamentos mais eficazes e com menor risco de abuso e dependência.

O documento também propõe algumas abordagens para o tratamento da crise. Pode ser adotada a estratégia "*step by step*", que consiste em iniciar o tratamento com medicamentos não específicos (como analgésicos simples ou AINEs) e, em caso de não eficácia, utilizar medicação específica (triptanos ou diidroergotamina). Esse escalonamento pode ser usado em crises diferentes ou na mesma crise de enxaqueca.

A abordagem "*estratificada"* se baseia em características das crises anteriores, especialmente a intensidade da dor, para definir a estratégia terapêutica. Em pacientes com crises de intensidade leve a moderada, usam-se fármacos menos potentes, e naqueles com crises moderadas a fortes, usam-se os mais potentes. Ou seja, medicamentos mais específicos são utilizados como primeira escolha para pacientes com maior prejuízo funcional, podendo levar a uma remissão mais rápida e reduzindo os riscos de automedicação e uso excessivo de analgésicos.

Por fim, a "*estratégia baseada na evolução da crise"* consiste na tomada precoce dos triptanos, por exemplo, logo na primeira hora da crise. É demonstrado um maior benefício se utilizado no início da crise do que nas fases mais avançadas.

Também são abordadas estratégias especificas para o manejo das crises em mulheres. O consenso observa que as crises são mais intensas, incapacitantes e frequentes em mulheres, justificando a existência de uma abordagem específica. De modo geral, o tratamento agudo utiliza os mesmos esquemas já mencionados, exceto no caso da migrânea menstrual pura, na qual se prioriza a miniprofilaxia com uso de AINEs, triptanos, magnésio, vitamina E ou hormônios (estrogênio em gel ou estradiol transdérmico).

4.2.2. Tratamento da crise de enxaqueca no setor de emergência

A Sociedade Brasileira de Cefaleia também aborda a conduta para o tratamento da crise de enxaqueca no setor de emergência. Em geral, ao procurar os serviços de emergência, os pacientes apresentam crises intensas, prolongadas ou refratárias ao tratamento domiciliar. Deste modo, antes de se iniciar o tratamento, é importante identificar também os medicamentos que foram utilizados antes da procura ao serviço emergencial. Recomenda-se também que os pacientes sejam mantidos em repouso em ambiente escuro e silencioso (BORDINI et al., 2016).

Mais recentemente, em 2018, a Sociedade Brasileira de Cefaleia também publicou um "Protocolo nacional para diagnóstico e manejo das cefaleias nas unidades de urgência do Brasil", no qual aborda a conduta terapêutica para casos de crises de enxaqueca no setor emergencial (SPECIALI et al., 2018).

Nos casos em que a dor tenha duração inferior a 72 horas, é feita a administração por via intravenosa de dipirona e cetoprofeno (AINE) e, em caso de vômitos ou uso prévio de outros medicamentos, um antiemético (dimenidrato IV). Caso o paciente não tenha melhorado após 1 hora, recomenda-se a prescrição de sumatriptano por via subcutânea, que pode ser repetido em 2 horas caso haja necessidade. Se mesmo assim não houver melhora da dor, a recomendação é que o paciente seja encaminhado para avaliação de um neurologista em hospital da rede terciária.

Já nos casos em que o paciente chega à unidade de urgência com dor há mais de 72 horas, realiza-se o tratamento mencionado anteriormente, em associação à administração intravenosa lenta de dexametasona (corticoide) e infusão de soro fisiológico 0.9%. Caso ainda não haja melhora, utiliza-se clorpromazina por via intramuscular. Se a dor continuar após 1 hora, pode se repetir a dose de clorpromazina até três vezes, no máximo. Deve-se atentar para a possível ocorrência de hipotensão arterial e sintomas extrapiramidais que podem ser causados por este fármaco. Se mesmo assim não houver melhora clínica, deve-se encaminhar o paciente seja encaminhado para avaliação de um neurologista na rede terciária.

Em ambos os casos, é importante que haja hidratação intravenosa do paciente, uma vez que pode haver desidratação inerente à doença. Além disso, isso previne uma possível hipotensão postural induzida pela clorpromazina. Novamente, o uso de opioides não é recomendado.

4.2.3. Tratamento profilático da enxaqueca

Em 2002, um comitê da Sociedade Brasileira de Cefaléia (SBCe) se reuniu para elaborar um consenso sobre o tratamento profilático da enxaqueca (SOCIEDADE BRASILEIRA DE CEFALEIA, 2002). As recomendações se basearam em evidências da literatura médica, de graus I, II e III, e na experiência pessoal dos especialistas.

Segundo o documento, o tratamento profilático deve ser cogitado para todos os pacientes diagnosticados com enxaqueca, de acordo com os critérios definidos pela Sociedade Internacional de Cefaleias. O objetivo da profilaxia é melhorar a qualidade de vida dos pacientes, diminuindo a frequência e intensidade das crises, o que reduz o grau de incapacidade associado a estas, bem como facilitar a resposta ao tratamento abortivo da crise.

A decisão de se iniciar a profilaxia por um tratamento não farmacológico deve ser discutida com o paciente. Cada método é recomendado apenas para casos selecionados, em que haja evidência cientifica de alta qualidade, e envolve técnicas de relaxamento, dieta (em casos de fatores desencadeantes alimentares comprovados), acupuntura, psicoterapia e fisioterapia. A homeopatia não é recomendada como método profilático.

A indicação para o tratamento profilático medicamentoso deve observar um conjunto de critérios, tais como: a frequência das crises (três ou mais crises por mês), grau de incapacidade (se for um grau importante, a profilaxia pode ser considerada mesmo com menos do que três crises por mês), falha da resposta com a medicação abortiva, subtipos especiais de enxaqueca (por exemplo, aquelas associadas à aura prolongada ou atípica) e ineficácia da profilaxia inicial não farmacológica. Caso seja observado uso excessivo de medicações para o tratamento abortivo da crise, o paciente deve ser orientado a descontinuar tal uso antes de iniciar a profilaxia.

A escolha do medicamento deve priorizar aquele que trouxer a melhor relação de eficácia e segurança, iniciando-se com doses baixas que podem ser aumentadas gradualmente. É preferível usar a monoterapia e o esquema terapêutico deve ser reavaliado no mínimo a cada dois meses. Recomenda-se manter o esquema terapêutico que demonstrar maior eficácia (indicada por melhora superior a 75% em intensidade e frequência das crises, por meio de avaliação do diário do paciente) por pelo menos seis meses. Quando a melhora estiver consolidada, a medicação deve ser descontinuada gradativamente. Em caso de recidiva das crises, o mesmo esquema terapêutico prévio pode ser retomado ou modificado, sendo prolongado pelo tempo que for necessário.

Segundo o consenso da SBCe, os grupos farmacológicos usados na profilaxia da enxaqueca em adultos são: betabloqueadores, antidepressivos, bloqueadores de canais de cálcio, antagonistas da serotonina, antiepilépticos e outros (toxina botulínica e riboflavina) (SOCIEDADE BRASILEIRA DE CEFALEIA, 2002).

Os antagonistas serotoninérgicos foram o primeiro grupo comprovadamente eficaz na profilaxia da enxaqueca e são representados pela metisergida, pizotifeno e ciproeptadina, esta última muito utilizada em crianças. Ressalta-se que, embora a metisergida seja muito eficaz, seu uso requer atenção especial devido aos seus efeitos adversos, que incluem confusão mental, sensação de irrealidade, alucinações, ansiedade, depressão, artralgia, vasoconstrição periférica, fibrose de serosas e valvares, entre outros.

Os bloqueadores beta-adrenérgicos com eficácia comprovada na profilaxia da enxaqueca são propranolol, atenolol, nadolol e metoprolol. Entre os bloqueadores dos canais de cálcio, somente a flunarizina possuía atividade bem

comprovada. Já os antiepilépticos eficazes na enxaqueca são o topiramato, ácido valproico, divalproato de sódio e gabapentina.

Os antidepressivos tricíclicos também são comprovadamente eficazes, principalmente se a enxaqueca for associada a sintomas depressivos, insônia, crises muito frequentes e ao abuso de analgésicos e derivados de ergotamina. Seu efeito ocorre possivelmente por causa da ação inibitória sobre a recaptação de serotonina e noradrenalina. Por outro lado, não há evidencias suficientes para a indicação de inibidores seletivos da recaptação de serotonina no tratamento profilático da enxaqueca. Os inibidores de monoaminoxidase (IMAO) são desaconselhados devido às numerosas interações medicamentosas e alimentares inerentes a este grupo.

Por fim, outras substâncias que podem ser utilizadas no tratamento profilático e que tiveram eficácia comprovada em estudos clínicos duplo-cegos são a riboflavina (cofator do metabolismo da serotonina) e a toxina botulínica.

Tabela 1. Evidências sobre eficácia e eventos adversos dos fármacos mais usados para profilaxia de enxaqueca

Fármacos / Classe de fármacos	*Grupos farmacológicos*	*Eficácia*	*Eventos adversos*	*Grau de evidência*
Betabloqueadores	Betabloqueadores	++++	++	Classe I
Amitriptilina	Antidepressivo tricíclico	++++	++	Classe I
Nortriptilina	Antidepressivo tricíclico	+++	++	Classe II
Flunarizina	Bloqueador de canal de cálcio	+++	+++	Classe I
Metisergida	Antagonista serotoninérgico	++++	++++	Classe I
Pizotifeno	Antagonista serotoninérgico	++	+++	Classe II
Ácido Valproico	Antiepilépticos	+++	+++	Classe I
Divalproato	Antiepilépticos	+++	++	Classe I
Gabapentina	Antiepilépticos	++	+	Classe I
Topiramato	Antiepilépticos	++	++	Classe II

Grau de evidência classe I: evidência proporcionada por pelo menos um estudo clínico randomizado bem desenhado, com grupo controle.
Grau de evidência classe II: evidência proporcionada por pelo menos um estudo clínico do tipo caso controle ou estudos coorte.
Grau de evidência classe III: evidência proporcionada por estudos não randomizados, relatos de caso ou fornecida por especialistas.

Fonte: Sociedade Brasileira de Cefaleia (2002)

Em crianças e adolescentes, normalmente não é necessário o tratamento profilático farmacológico. Além disso, o consenso menciona que há poucos estudos bem conduzidos para o tratamento profilático da enxaqueca nessa população. De acordo com a prática clínica dos relatores do consenso, quando necessário, os medicamentos mais prescritos são flunarizina, propranolol e pizotifeno.

Existem também especificações para o tratamento profilático da enxaqueca na mulher. Quando a enxaqueca é associada à menstruação, devem-se identificar os períodos de mais frequência das crises pelo registro em um “diário da enxaqueca” pelo paciente. A partir disso, determina-se o início do tratamento profilático, que deve ser de 1 a 14 dias antes do dia em que geralmente começam as crises. A profilaxia pode ser feita com anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs), derivados de ergotamina ou triptanos. Em caso de falha na resposta com as opções anteriores, pode-se considerar a terapia hormonal, realizada pela combinação de estrogênio com progesterona. Nesse caso, o tratamento deve ser iniciado dois dias antes da menstruação e mantido por sete dias.

4.2.4. Tratamento profilático da enxaqueca crônica

Em 2019, um comitê da Sociedade Brasileira de Cefaleia (SBCe) elaborou um novo consenso acerca do manejo clínico de enxaqueca crônica (KOWACS et al., 2019). Até então, não havia uma diretriz brasileira específica para este tipo de enxaqueca, somente as diretrizes do consenso latino-americano de 2013 (“Consenso latino-americano para as diretrizes de tratamento da migrânea crônica”). A SBCe, no entanto, reconheceu a necessidade de elaborar um novo documento, considerando as atualizações de evidências no assunto.

A enxaqueca crônica, conforme definição da Sociedade Internacional de Cefaleias, é caracterizada pela ocorrência de dor de cabeça em 15 ou mais dias por mês durante três meses ou mais, sendo no mínimo oito dias de cefaleias típicas de enxaqueca (INTERNATIONAL HEADACHE SOCIETY, 2014). Ela pode estar associada à cefaleia por uso excessivo de medicamentos, um tipo de dor de cabeça secundária que se desenvolve como consequência do abuso regular de medicamentos para o tratamento sintomático da cefaleia. Ainda não existem diretrizes específicas para a conduta a ser adotada nesses casos e o

aconselhamento é a única estratégia com nível de recomendação B (ou seja, é provavelmente efetivo, de acordo com a evidência disponível na literatura) (KOWACS et al., 2019).

O consenso aborda estratégias para o tratamento profilático da enxaqueca crônica. O topiramato oral e as injeções de toxina onabotulínica A são os únicos tratamentos que receberam nível de recomendação A, ou seja, tratamentos comprovadamente eficazes nesta situação, de acordo com o grau de evidência disponível na literatura.

A eficácia e segurança do topiramato oral como tratamento preventivo de enxaqueca crônica foram demonstradas em quatro ensaios clínicos randomizados, duplo-cego e controlados com placebo. Os efeitos adversos mais relevantes encontrados nos estudos foram parestesia, alterações no paladar, fadiga e dificuldades para memorização, concentração e/ou atenção. A dose recomendada nos estudos é de 50 a 200 mg por dia. Assim como outros fármacos com ação no sistema nervoso central, o topiramato deve ser iniciado com doses pequenas e aumento gradual até atingir a menor dose efetiva possível. O medicamento não deve ser considerado inefetivo antes de dois ou três meses após atingir a dose recomendada (KOWACS et al., 2019).

A toxina onabotulínica A é uma neurotoxina purificada, derivada da bactéria *Clostridium botulinum*, aprovada desde 2011 pela ANVISA para o tratamento preventivo de enxaqueca crônica em adultos. Esta indicação foi aprovada com base nos resultados positivos de dois grandes ensaios clínicos randomizados, duplo cegos e controlados com placebo (PREEMPT 1 e 2), que demonstraram redução significativa nos dias de cefaleia e melhora na qualidade de vida dos pacientes (KOWACS et al., 2019). Presume-se que o mecanismo de ação da toxina onabotulínica A consiste no bloqueio da liberação de neurotransmissores associados com a origem da dor e consequente ação do sistema nervoso central para inibir e reverter a sensibilização central existente na enxaqueca crônica (PIOVESAN; CADECARO; PEPE, 2017). A eficácia, segurança e tolerabilidade da toxina onabotulínica A foram corroboradas por outros estudos prospectivos, de longo prazo, observacionais abertos e multicêntricos. Os efeitos adversos são raros, transitórios e leves, sendo os mais frequentes: fraqueza muscular no pescoço e ombros, dor de cabeça pós-aplicação, assimetrias faciais e dor no local de aplicação da injeção. Quando

comparada ao topiramato em um estudo randomizado duplo-cego, a toxina onabotulínica se mostrou equivalente em eficácia e promoveu melhor tolerabilidade e aderência. Um resultado semelhante foi demonstrado em estudo aberto comparando a amitriptilina (25-50 mg / dia) e a toxina onabotulínica A. Embora ainda não haja evidência de manutenção da resposta em longo prazo, em geral se recomenda que, nos casos de reversão de enxaqueca crônica para episódica, o tratamento profilático seja mantido por pelo menos um a dois anos (evidência de nível IV) (KOWACS et al., 2019).

Outros tratamentos farmacológicos, como valproato, gabapentina e tizanidina receberam recomendação classe B para a profilaxia da enxaqueca crônica. Métodos não farmacológicos, como acupuntura, *biofeedback* e *mindfulness* também receberam recomendação de classe B. Já a terapia cognitiva comportamental, medidas fisioterapêuticas, exercícios aeróbicos e o uso de nutracêuticos receberam recomendação de nível C, pois possuem menor grau de evidência da literatura. Já técnicas de neuromodulação obtiveram resultados controversos nos estudos clínicos e, por isso, obtiveram recomendação de nível U (tratamento não comprovado pelas evidências existentes) (KOWACS et al., 2019).

Por fim, o consenso também comenta o uso de anticorpos monoclonais para inibir a proteína CGRP ou seus receptores (CGRPr). Esses fármacos, ainda não disponíveis no Brasil, foram aprovados no começo de 2019 pelo FDA (*US Food and Drug Administration*) para o tratamento profilático da enxaqueca, porém sem especificar o tipo ou a frequência dos ataques. Sua eficácia para enxaqueca crônica ainda está sendo estudada em estudos de fase III e IIb (KOWACS et al., 2019).

4.3. Cenário de tratamento da enxaqueca em estudos de mundo real

Para a descrição do cenário real de tratamento da enxaqueca no Brasil, foram revisados estudos observacionais realizados no país, tendo sido encontrados apenas quatro estudos dentro dos critérios de elegibilidade.

Um estudo observacional prospectivo acompanhou o tratamento de 145 pacientes em um centro de cuidado terciário especializado para pacientes com cefaleia em São Paulo, entre 2009 e 2010 (CHAGAS et al., 2015). Dos pacientes avaliados, 52,4% tinham enxaqueca sem aura, 18,6% possuíam enxaqueca por

abuso de medicação, 15,2% enxaqueca crônica (sem associação com uso excessivo de medicação) e 12,4% tinham enxaqueca com aura. O diagnóstico do tipo de cefaleia dos pacientes foi feito por neurologistas, usando os critérios da classificação ICHD-II, uma vez que a versão mais recente ICHD-III beta, de 2013, ainda não havia sido elaborada.

Os tratamentos agudos das crises de enxaqueca mais reportados foram combinações com dipirona (37% dos casos), dipirona sozinha (23%) e paracetamol (16%). Os triptanos foram usados em apenas 6,4% dos casos. O uso de medicamentos por tipo de cefaleia está descrito na Tabela 2.

Tabela 2. Tratamentos usados no manejo agudo da crise de enxaqueca*

Medicamentos	Enxaqueca sem aura	Enxaqueca Crônica	CEM	Enxaqueca com aura	Total N (%)
Compostos de dipirona	8	18	28	39	**93 (37,2%)**
Dipirona	6	11	13	27	**57 (22,8%)**
Paracetamol	2	5	13	19	**39 (15,6%)**
AINEs	3	1	8	18	**30 (12,0%)**
Triptanos	5	1	4	6	**16 (6,4%)**
Compostos de paracetamol	1	4	4	6	**15 (6,0%)**

AINEs = Anti-inflamatórios não esteroidais; CEM = Cefaleia por uso excessivo de medicamento

*O total de tratamentos difere do total de pacientes, pois alguns indivíduos usavam mais de um tipo de medicamento ao mesmo tempo.

Fonte: Chagas et. al (2015)

Grande parte dos pacientes relatou usar esses medicamentos no início da dor (44,1%) ou durante sua fase de maior intensidade (44,1%). Dentre os pacientes com enxaqueca com ou sem aura essa distribuição é semelhante. Já entre os pacientes com enxaqueca crônica, mais de 60% usavam o medicamento na fase mais intensa da dor.

O estudo ainda relata que 11% dos pacientes só usaram o medicamento porque era o único disponibilizado pela clínica. A maioria (63%) escolheu o tratamento por conta de sua efetividade. Em relação à aquisição dos tratamentos, 57% dos pacientes compravam os medicamentos em farmácias. Mais da metade dos pacientes (55%) usavam tratamentos prescritos pelo

médico, enquanto 34% se automedicavam. Este percentual, no entanto, pode estar enviesado pelo fato de que o centro terciário recebe pacientes encaminhados de outros serviços de menor complexidade, portanto, a quantidade de pacientes se automedicando provavelmente é menor comparado a um serviço de atenção primária.

Outro estudo avaliou retrospectivamente 500 pacientes tratados entre 2006 e 2008 em um centro terciário no Rio de Janeiro. A maioria (48,5%) tinha o diagnóstico de enxaqueca sem aura, 6,2% tinha enxaqueca com aura, 7,3% enxaqueca crônica e 38% tinham enxaqueca associada ao abuso medicamentoso, segundo critérios da ICHD-II (DOZZA; KRYMCHANTOWSKI, 2013). O tratamento profilático foi prescrito para 94% dos pacientes da amostra na primeira consulta, dos quais 11,4% receberam um fármaco, 22,2% dois fármacos, 41,4% três fármacos e 19% receberam uma associação de quatro medicamentos. As combinações mais prescritas de tratamentos profiláticos foram: um antidepressivo tricíclico com betabloqueador e flunarizina (16,2% dos casos), um antidepressivo tricíclico com um relaxante muscular e flunarizina (14,8%) e um antidepressivo tricíclico com um betabloqueador, um relaxante muscular e flunarizina (12,4%).

Em 2015, um estudo retrospectivo observacional avaliou os padrões de tratamento de enxaqueca de pacientes em centros de cuidados terciários das regiões Sul e Sudeste do Brasil, comparando o setor público e privado (KRYMCHANTOWSKI; JEVOUX, 2015). Dados de mais de 4.800 pacientes tratados entre 2005 e 2013, provenientes de quatro centros públicos e seis centros privados, foram avaliados. O estudo demonstrou que quase 30% dos pacientes atendidos nos centros públicos não recebiam terapia preventiva, e, dentro os que recebiam terapia profilática, esta consistia em antidepressivos tricíclicos ou betabloqueadores, geralmente em monoterapia (80% dos casos). Já nos centros privados, apenas 10% dos pacientes não recebiam tratamentos preventivos que, de forma geral, consistiam em esquemas politerapêuticos com medicamentos antiepilépticos e/ou antidepressivos tricíclicos e/ou betabloqueadores.

O tratamento agudo nos centros públicos também era altamente baseado em monoterapia (84%), geralmente com uso de agentes anti-inflamatórios ou analgésicos simples. Já nos centros privados, observou-se preferência por

combinação de fármacos (88%), principalmente com um triptano e um agente anti-inflamatório (KRYMCHANTOWSKI; JEVOUX, 2015).

O estudo apresenta algumas limitações, como falta de clareza nas respostas fornecidas pelos centros terciários, o que resulta em resultados percentuais aproximados. Além disso, por ter sido conduzido apenas em centros do Sul e do Sudeste, a amostra pode não representar adequadamente os padrões de tratamento no Brasil inteiro. O estudo também identificou discrepâncias importantes no padrão de tratamento entre centros do mesmo setor, porém não foi possível determinar a causa dessas diferenças. Por fim, os autores citam que as prescrições dos centros públicos podem estar enviesadas por conta da disponibilidade de amostras grátis fornecidas por indústrias farmacêuticas no centro e por conta da lista de medicamentos inclusos na lista de dispensação gratuita aos pacientes do SUS (KRYMCHANTOWSKI; JEVOUX, 2015).

Em 2009, um estudo observacional prospectivo transversal foi conduzido com 292 pacientes de enxaqueca na Espanha e no Brasil. Os 141 pacientes brasileiros foram recrutados em um centro neurológico em Brasília, após diagnóstico de enxaqueca firmado pelo neurologista de acordo com os critérios do ICHD-II. Tanto os pacientes espanhóis como os brasileiros recrutados possuíam características sociodemográficas semelhantes e fizeram o tratamento em hospitais públicos (CAROD-ARTAL et al., 2011).

O tratamento agudo das crises de enxaqueca dos pacientes entrevistados foi feito principalmente com analgésicos (acetaminofeno, aspirina) e AINEs, reportado por 98,2% dos brasileiros e 87,5% dos espanhóis. O uso de triptanos foi bem menos frequente no Brasil, onde foi relatado por apenas 16,3% dos pacientes, contra 47% dos pacientes da Espanha. Já os derivados de ergotamina são pouco usados em ambos os países (4,6% no Brasil e 7,1% na Espanha).

Com relação ao tratamento preventivo, 21,9% dos pacientes brasileiros receberam medicamentos para terapia profilática, sendo os mais usados os antidepressivos (10,6%), bloqueadores de canais de cálcio (8,5%), betabloqueadores (5,7%) e os antiepilépticos (2,8%). De modo geral, o uso de profilaxia farmacológica para enxaqueca no Brasil é menor do que na Espanha, onde 53% dos pacientes receberam prescrição para o tratamento preventivo. Carod-Artal e colaboradores (2011) discutem que é possível que a subutilização

de profilaxia farmacológica no Brasil possa estar relacionada ao costume de se usar medidas não farmacológicas para prevenção da enxaqueca, pois, conforme observado em outro estudo, 32% dos pacientes brasileiros reportaram usar terapias não medicinais e 24% usavam vitaminas e fitoterápicos (PERES et al., 2007).

4.4. Custos da enxaqueca no Brasil

Na revisão de literatura das bases de dados, não foram encontrados estudos publicados nos últimos dez anos a respeito dos custos diretos ou indiretos associados à enxaqueca no Brasil. Ampliando o período de busca, foram encontrados apenas dois estudos. Um deles estimou o custo de enxaqueca para o sistema público de saúde no Brasil em USD $ 140.388.469,60, utilizando dados de 1999 (BIGAL et al., 2003). Outro estudo, de 2001, acessou os custos indiretos de enxaqueca em funcionários de um Hospital Público. Foram observados 846 funcionários com enxaqueca, sendo que 91% apresentaram uma média de perda de 57% em produtividade e 6,5 horas de trabalho perdidas devido à enxaqueca. O custo indireto estimado foi de R$ 241,30 por funcionário por ano (BIGAL et al., 2001).

Em busca adicional por resumos publicados em anais de congressos ou eventos, foram encontrados dois trabalhos abordando os custos relacionados à enxaqueca no Brasil. O estudo de Oliveira e colaboradores (2019) estimou que, por ano, o absenteísmo ocasionado por enxaqueca gera uma perda de R$ 14,2 bilhões para o país. Além disso, foi estimado um impacto de R$ 9,1 bilhões anuais devido à redução de 50% da produtividade no trabalho. Deste modo, o impacto econômico da enxaqueca no Brasil pode somar até 23,3 bilhões de reais somente com custos indiretos (OLIVEIRA; QUEIROZ; PERES, 2019).

Em um estudo observacional de uma amostra de beneficiários cobertos por um plano de saúde no Brasil, foi observado uma maior utilização de serviços médicos ambulatoriais por pacientes com enxaqueca, comparados a indivíduos sem a doença. Resulta-se em um gasto anual 25,5% maior para os planos de saúde (USD$ 1.531,91 versus USD$ 1.220,38, respectivamente). Não houve diferença significativamente relevante em termos de hospitalização (REIS NETO; BUSCH, 2019).

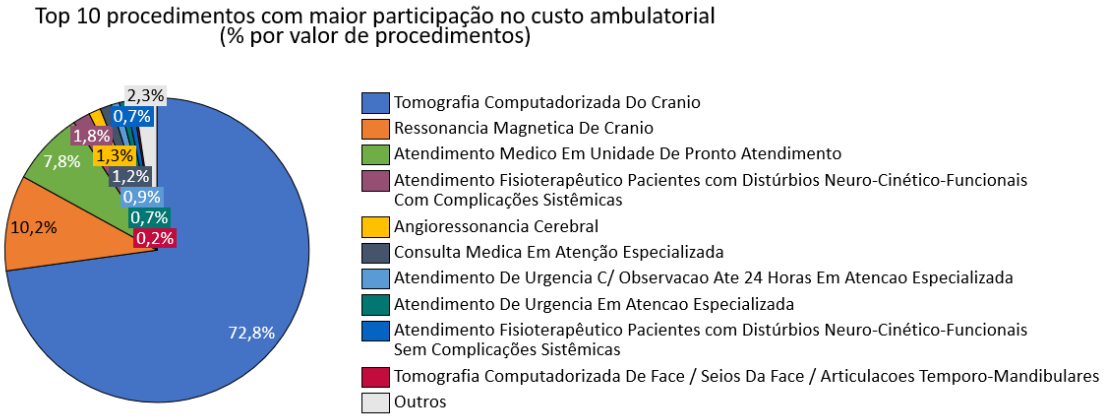
Para acessar os custos atuais do Sistema Único de Saúde (SUS) diretamente relacionados à enxaqueca, foi feita uma análise dos procedimentos registrados em 2018 e associados ao CID principal “G43 - Enxaqueca”. Os dados do Sistema de Informações Ambulatoriais do Sistema Único de Saúde (SIA-SUS) contemplam os procedimentos realizados em ambulatórios, pronto-socorro e pronto-atendimentos, enquanto o Sistema de Informações Hospitalares (SIH/SUS) contém informações relacionadas aos procedimentos hospitalares, identificados pelas Autorizações de Internação Hospitalar (AIH) preenchidas nos hospitais públicos e consolidadas pelas Secretarias de Saúde municipais e dos Estados.

No âmbito da produção ambulatorial, em 2018, foram identificados 45.832 procedimentos realizados, totalizando R$ 2,05 milhões. Já na produção hospitalar, foram identificados 37.078 procedimentos realizados, que somam cerca de R$ 12,74 milhões. Desta forma, o custo direto total da enxaqueca no sistema de saúde público, em um ano, seria de R$ 14,8 milhões.

Não foi possível, no entanto, identificar os medicamentos utilizados no SUS por estas bases de dados, pois não há um procedimento nominal para cada medicamento. A utilização de medicamentos para a enxaqueca no SUS não é padronizada por nenhuma diretriz ou protocolo do Ministério da Saúde e, portanto, cada hospital é responsável pela padronização de seus próprios protocolos internos e gerenciamento de quais medicamentos irão utilizar, observando os valores de reembolso de cada autorização de procedimento.

Observa-se que, no âmbito ambulatorial, os procedimentos registrados mais realizados são tomografia computadorizada de crânio, atendimento médico em unidade de pronto atendimento, consulta médica em atenção especializada e administração de medicamentos na atenção especializada. Em termos de custo, somente tomografia computadorizada de crânio e ressonância magnética de crânio são responsáveis por 83% dos custos da produção ambulatorial no SUS, conforme Figura 2.

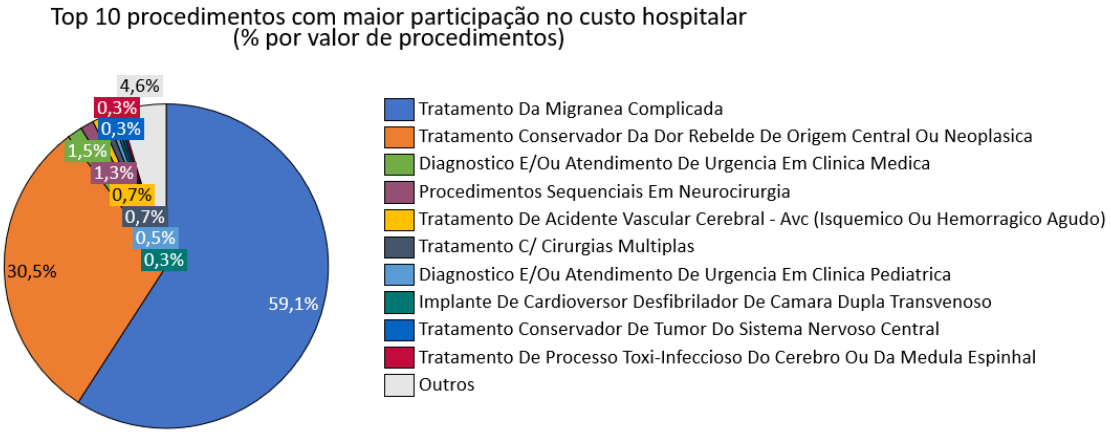
Figura 2. Procedimentos de maior valor no custo ambulatorial do DataSUS



Fonte: SIA/DataSUS, 2018

Já no âmbito hospitalar, observa-se que cerca de 90% dos custos estão concentrados em dois procedimentos: tratamento clínico da migrânea complicada e tratamento medicamentosos conservador da dor intensa e refratária, de origem central ou neoplásica (Figura 3). Ambos procedimentos são realizados em grande maioria para casos de enxaquecas complicadas ou estado de mal enxaquecoso, de acordo com a CID-10.

Figura 3. Procedimentos de maior valor no custo hospitalar do DataSUS



Fonte: SIH/DataSUS, 2018

4.5. Perspectivas de novos tratamentos farmacológicos

Foram encontradas 975 citações únicas na revisão de literatura acerca de novos tratamentos para enxaqueca. Entre os temas mais relevantes citados, incluem-se estudos clínicos acerca de abordagens não-farmacológicas, estudos

relativos à efetividade e segurança da toxina onabotulínica A e, mais recentemente, avanços no desenvolvimento de anticorpos monoclonais direcionados para a inibição específica do peptídeo do gene relacionado à calcitonina (CGRP) ou seus receptores. Os avanços na compreensão dos mecanismos fisiopatológicos envolvidos na enxaqueca têm permitido a expansão dessas novas abordagens farmacoterapêuticas direcionadas para alvos e vias específicas.

O CGRP é um neuropeptídeo de 37 aminoácidos descoberto nos anos 80, porém seu potencial papel na fisiopatologia da enxaqueca começou a ser estudado recentemente (ONG; WEI; GOADSBY, 2018). A molécula pertence a uma família de peptídeos localizados principalmente em fibras sensitivas não mielínicas C e possui duas isoformas: α-CGRP, expresso principalmente no sistema nervoso central, e β-CGR, expresso predominantemente em terminais pré-sinápticos de células neuronais sensoriais entéricas (PELLESI; GUERZONI; PINI, 2017). Ao atuar no seu receptor, o CGRP ativa uma cascata de sinalização que culmina com vasodilatação não mediada pelo endotélio. Além disso, estudos mostraram seu papel na transmissão nociceptiva, especialmente por meio de sua liberação nas terminações nervosas do gânglio trigêmeo nas meninges e face (ONG; WEI; GOADSBY, 2018; PELLESI; GUERZONI; PINI, 2017).

O crescente interesse neste neuropeptídio resultou na pesquisa e desenvolvimento de tratamentos voltados para a enxaqueca. Primeiro, surgiram pesquisas com pequenas moléculas antagonistas do receptor CGRP (*gepants)*, voltadas principalmente para o tratamento agudo da enxaqueca. Apesar desta classe de compostos não afetar a hemodinâmica vascular, em contraponto aos triptanos, o desenvolvimento dessas moléculas foi adiado por conta do surgimento de problemas com hepatotoxicidade após exposição crônica (PELLESI; GUERZONI; PINI, 2017). No entanto, novos *gepants* estão em desenvolvimento clínico atualmente, como ubrogepant, atogepant e rimogepant (KHAN; OLESEN; ASHINA, 2017).

Posteriormente, foram desenvolvidos anticorpos monoclonais visando o CGRP ou seu receptor de forma mais específica. Esses agentes possuem meia-vida longa, o que é particularmente útil para a profilaxia de condições crônicas, uma vez que o esquema posológico com doses menos frequentes é mais conveniente para melhorar a aderência dos pacientes ao tratamento. Além disso,

sua eliminação não envolve metabolização por via hepática ou renal, pois são catabolizados em peptídeos e aminoácidos pelo sistema reticuloendotelial, sendo posteriormente reaproveitados no *pool* de aminoácidos endógenos. Desta forma, é menor o risco de hepatotoxicidade e de interação com outros medicamentos metabolizados pelo fígado (KHAN; OLESEN; ASHINA, 2017; ONG; WEI; GOADSBY, 2018).

Atualmente, existem quatro anticorpos monoclonais anti-CGRP ou anti-receptor de CGRP em fases finais de desenvolvimento ou já aprovados para comercialização pelo FDA, conforme descrito na Tabela 3.

Tabela 3. Caracterização dos anticorpos monoclonais anti-CGRP

Nome	Tipo de anticorpo	Alvo	Situação no FDA
Erenumabe	100% humano	Receptor do CGRP	Aprovado para profilaxia de enxaqueca
Fremanezumabe	Humanizado (>90% humano)	Ligante de CGRP	Aprovado para profilaxia de enxaqueca
Galcanezumabe	Humanizado (>90% humano)	Ligante de CGRP	Aprovado para profilaxia de enxaqueca
Eptinezumabe	Humanizado (>90% humano)	Ligante de CGRP	Em estudos de fase II e III

Fonte: adaptado de Ong et. al (2018)

O eptinezumabe é administrado via intravenosa, enquanto erenumabe, fremanezumabe e galcanezumabe são administrados por meio de injeções subcutâneas que podem ser auto-administradas. A frequência das doses é mensal ou trimestral, o que representa uma vantagem em termos de maior conveniência e maior aderência ao tratamento. O estudo de extensão do erenumabe, por exemplo, relatou baixas taxas de descontinuação, em contraponto às altas taxas associadas aos atuais tratamentos profiláticos (SACCO et al., 2019).

Os quatro anticorpos anti-CGRP/anti-receptor de CGRP foram estudados para o tratamento profilático da enxaqueca episódica e foram eficazes ao reduzir

a frequência de dias com enxaqueca por mês em estudos clínicos randomizados de fase III. O erenumabe, fremanezumabe e galcanezumabe foram testados também para profilaxia de enxaqueca crônica, demonstrando eficácia ao reduzir a frequência mensal de crises (KHAN; OLESEN; ASHINA, 2017).

Os estudos publicados até o momento demonstraram bom perfil de segurança e tolerabilidade para esses anticorpos. Não houve risco relevante relatado de reações adversas imunológicas, no entanto, uma pequena porcentagem de pacientes (variando de 1% a 18%) desenvolveu anticorpos contra os anticorpos monoclonais administrados. Apesar de ser uma porcentagem baixa e altamente variável entre os estudos, é importante que, no futuro, haja o desenvolvimento de biomarcadores sensíveis e seletivos para identificação precoce desses anticorpos, uma vez que seu aparecimento pode diminuir a eficácia do tratamento e facilitar o aparecimento de reações de hipersensibilidade (PELLESI; GUERZONI; PINI, 2017).

Além disso, deve-se ressaltar a preocupação quanto à segurança cardiovascular com o uso a longo prazo dos anti-CGRP, uma vez que o CGRP é um potente vasodilatador endógeno, atuando como mecanismo de salvaguarda na homeostase do sistema. Embora não haja evidências de eventos adversos cardiovasculares graves nos estudos clínicos, ainda há incerteza sobre potenciais consequências da inibição de CGRP para o sistema cardiovascular, especialmente para pacientes com risco aumentado de doenças cardiovasculares (PELLESI; GUERZONI; PINI, 2017).

Outros potenciais alvos em estudo para o desenvolvimento de moléculas atuando na enxaqueca são o peptídeo ativador da adenilil ciclase hipofisária (PACAP) e o receptor opioide kappa. Conforme comentado anteriormente, há evidências de uma possível atuação do PACAP como mediador da enxaqueca, embora ainda não haja estudos que tenham comprovado que a inibição da via do PACAP resultaria em tratamento realmente eficaz para enxaqueca (ONG; WEI; GOADSBY, 2018). O sistema envolvendo o receptor opioide kappa (KOR) tem sido estudado como um potencial alvo terapêutico para o tratamento de distúrbios relacionados ao estresse, identificado como um dos fatores de gatilho para a enxaqueca, embora a relação entre ambos ainda não esteja totalmente esclarecida. Um estudo de fase I demonstrou que o bloqueio de KOR impediu tanto a ocorrência de alodínia induzida por estresse como o aumento dos níveis

plasmáticos de CGRP plasmático, instigando o desenvolvimento de mais estudos com antagonistas do KOR para um papel terapêutico na profilaxia de enxaqueca (ONG; WEI; GOADSBY, 2018).

5. DISCUSSÃO

As recomendações da Sociedade Brasileira de Cefaleias para o manejo clínico da enxaqueca estão alinhadas com a maioria das diretrizes internacionais. Os *guidelines* da Federação de Sociedades Neurológicas Europeias (EFNS), de 2009, e do Instituto Nacional de Excelência em Saúde e Cuidados (NICE), do Reino Unido de 2012, também recomendam o uso de anti-inflamatórios não esteroidais orais (AINEs) e triptanos para o tratamento agudo das crises (EVERS et al., 2009; NICE, 2012). Para a profilaxia da enxaqueca, podem ser usados betabloqueadores (propranolol e metoprolol), flunarizina, ácido valproico e topiramato em primeira linha, e amitriptilina, naproxeno, petasites e bisoprolol como segunda linha (EVERS et al., 2009). A gabapentina é desaconselhada como tratamento preventivo (NICE, 2012).

As recomendações da Sociedade Canadense de Cefaleias para o tratamento agudo da enxaqueca também são semelhantes às brasileiras (HEADACHE CANADIAN SOCIETY GUIDELINE, 2013), embora lá haja mais triptanos disponíveis como primeira linha. Por outro lado, o tratamento agudo com diidroergotamina recebeu recomendação fraca, baseada em evidências de qualidade moderada. Em relação ao tratamento profilático, também existem algumas diferenças quanto ao grau de recomendação de uso de alguns medicamentos. O divalproato de sódio, por exemplo, recebeu recomendação fraca devido ao seu perfil de risco benefício (HEADACHE CANADIAN SOCIETY GUIDELINE, 2012).

Os tratamentos usados de fato na prática clínica do Brasil também não divergem muito das recomendações, exceto pelo fato de que a maioria dos pacientes acaba utilizando mais medicamentos analgésicos para o tratamento agudo da crise do que medicamentos mais específicos e potentes, como os triptanos. No estudo transversal com pacientes do Brasil e da Espanha, observou-se que os triptanos são subutilizados em ambos países, porém, mais notadamente entre os brasileiros (CAROD-ARTAL et al., 2011). Apesar de terem maior eficácia no tratamento agudo da enxaqueca, esses agentes tem um custo

médio relativamente mais alto, principalmente comparado aos anti-inflamatórios não esteroidais e analgésicos simples, que são normalmente utilizados pelos pacientes por conta do acesso fácil e menos custoso. Não à toa, os tratamentos agudos mais usados pelos pacientes de um estudo brasileiro foram combinações com dipirona (37%) ou dipirona sozinha (23%) e paracetamol (16%) (CHAGAS et al., 2015). No entanto, a eficácia clínica dos triptanos, promovida por meio do uso adequado e orientado por um médico, justificaria seu custo (MENNINI; GITTO; MARTELLETTI, 2008).

Outro fator que pode contribuir para esta situação é o fato de que a maioria dos pacientes com enxaqueca atendidos ambulatorialmente no SUS são dispensados com um tratamento não específico para a crise. A rede pública geralmente possui demanda maior do que a capacidade e isto acaba prejudicando o atendimento de qualidade com uma avaliação mais profunda (BIGAL et al., 2003). Ademais, o desconhecimento e a falta de treinamento médico acerca da enxaqueca e de seus aspectos contribuem para o subdiagnóstico e manejo inadequado da doença, o que muitas vezes leva à cronificação da condição por conta de abuso de medicamento. Um estudo avaliou que apenas 44,9% dos pacientes com enxaqueca recebem o diagnóstico correto antes de serem encaminhados a um especialista. Desse modo, é de extrema importância que também haja treinamento e educação médica continuada, principalmente para profissionais da rede primária, que constituem o primeiro contato dos pacientes no sistema de saúde (KOWACS et al., 2009).

De maneira geral, os estudos de mundo real demonstraram que a prescrição de profilaxia para enxaqueca ainda não é feita de forma padronizada no país, especialmente considerando as divergências entre a rede pública e a privada. Enquanto nos centros privados, a frequência de prescrição de tratamento preventivo chegou a 90%, 30% dos pacientes da rede pública não receberam esta indicação de tratamento. Pode-se considerar ainda que as porcentagens encontradas nos estudos, de até 94% dos pacientes com prescrição de terapia profilática (DOZZA; KRYMCHANTOWSKI, 2013), são superestimadas em relação ao cenário brasileiro real, uma vez que os dados se referem a pacientes que já estavam sendo atendidos na rede terciária em um centro especializado. Desta forma, a proporção de pacientes de enxaqueca que não recebem prescrição de profilaxia deve ser muito maior. Segundo uma

pesquisa conduzida internacionalmente, apenas 28,3% dos entrevistados com enxaqueca episódica e 44,8% dos entrevistados com enxaqueca crônica estavam usando alguma medicação profilática (BLUMENFELD et al., 2013). No entanto, de acordo com a recomendação da Sociedade Brasileira de Cefaleias, o tratamento profilático deveria ser cogitado para todos os pacientes diagnosticados com enxaqueca (SOCIEDADE BRASILEIRA DE CEFALEIA, 2002), incluindo aqueles diagnosticados com enxaqueca episódica, pois eles também se beneficiam com uma melhora significativa na qualidade de vida, mensurada através de instrumentos validados de análise da qualidade de vida do paciente (BORDINI et al., 2005).

Com relação às opções de tratamentos preventivos, um estudo de 2007 realizado em um centro de cefaleias em São Paulo mostrou que a profilaxia inclui principalmente betabloqueadores (41%), bloqueadores dos canais de cálcio (16%), antidepressivos (44%), antiepilépticos (39%), neurotoxinas (14%), vitaminas / fitoterápicos (24%) e terapia não medicinal (32%). Os pacientes indicaram que preferiam as opções de tratamento com maiores taxas de eficácia, mesmo que houvessem efeitos colaterais e que o esquema de dosagem fosse mais frequente (PERES et al., 2007).

Nenhum dos tratamentos profiláticos existentes atualmente foi desenvolvido especificamente para enxaqueca e a falta de especificidade pode levar a maior ocorrência de eventos adversos associados a essas terapias, comprometendo o resultado do tratamento. Uma revisão sistemática de estudos observacionais e clínicos de três medicamentos usados na profilaxia de enxaqueca (topiramato, propranolol e amitriptilina) mostrou que essas terapias possuem baixa aderência e persistência entre os pacientes, sendo que os eventos adversos foram a causa mais comum da descontinuação (BLUMENFELD et al., 2013).

Para pacientes com enxaqueca crônica, existem apenas duas opções cuja eficácia na profilaxia são baseadas em evidências clínicas robustas: topiramato e toxina onabotulínica (KOWACS et al., 2019). No entanto, conforme mencionado anteriormente, o topiramato está associado a alta taxa de descontinuação devido à ocorrência de eventos adversos. Já a toxina onabotulínica possui melhor perfil de segurança e aderência (KOWACS et al., 2019). Apesar de ser uma terapia biológica e, portanto, de maior custo, estudos

de custo efetividade demostram que o tratamento com a toxina reduz a frequência de visitas ao serviço de emergência, consultas médicas de urgência e hospitalizações durante os primeiros 6 meses de tratamento (ROTHROCK et al., 2014), além de reduzir a ocorrência de dias e episódios de cefaleia (PIOVESAN; CADECARO; PEPE, 2017). Desta fora, o custo incremental com o uso da toxina onabotulínica A é justificado pelo ganho clínico proporcionado ao paciente. No entanto, pacientes refratários a esses tratamentos continuam sem outras opções terapêuticas para a profilaxia da doença, o que, além de impacto para a qualidade de vida desses pacientes, gera uma maior utilização de recursos em saúde (MARTELLETTI et al., 2018).

Com o avanço no entendimento dos mecanismos fisiopatológicos envolvidos na enxaqueca, recentemente o arsenal terapêutico ofertado para o tratamento da doença foi ampliado, buscando-se terapias mais alvo seletivas e direcionadas. O desenvolvimento e aprovação dos anticorpos monoclonais direcionados para o CGRP ou seu receptor levaram à revisão de diretrizes internacionais para avaliar as evidências disponíveis e fundamentar as recomendações para o uso destes agentes no tratamento preventivo da enxaqueca.

A Federação Europeia de Cefaleia (*European Headache Federation – EHF)* conduziu uma revisão sistemática para avaliar a eficácia e segurança desses tratamentos na profilaxia de enxaqueca episódica e crônica. Foram encontradas evidências de alta qualidade (baseadas em estudos clínicos randomizados de fase II e III) indicando que erenumabe, fremanezumabe e galcanezumabe são eficazes na prevenção de enxaqueca episódica e crônica, enquanto para o eptinezumabe, os benefícios ainda não eram totalmente claros pois as evidências disponíveis até então eram baseadas em um único estudo exploratório de fase II. Os estudos avaliaram a ação dos anticorpos em pacientes com e sem falha prévia de até dois medicamentos, sugerindo que possuem eficácia para ambos grupos. Apesar do bom perfil de eficácia, segurança, tolerabilidade e a facilidade de uso, caracterizando uma boa opção de tratamento de primeira linha, a EHF considerou que, devido ao alto custo dessas terapias, seria melhor limitar o uso dos anticorpos para pacientes que falharam em tratamentos prévios, até que haja mais evidências de efetividade em mundo real

e estudos farmacoeconômicos, pois não seria possível oferecer tal tratamento a todos os pacientes (SACCO et al., 2019).

A Sociedade Americana de Cefaleias revisou suas recomendações em 2018. Para o tratamento profilático, as opções de maior grau de recomendação também são os medicamentos antiepilépticos (topiramato, divalproato e valproato de sódio), beta-bloqueadores, toxina onabotulínica A e fovatriptano (para prevenção a curto prazo de enxaqueca menstrual). Com a aprovação pelo FDA dos anticorpos monoclonais para CGRP ou seu receptor, a diretriz analisou a indicação dessas novas terapias. Assim como a EHF, a Sociedade Americana de Cefaleias também comenta que as novas terapias terão um custo muito maior do que os medicamentos atualmente disponíveis e, desta forma, é preciso seguir uma série de critérios antes de iniciar o tratamento com um desses anticorpos. A terapia deve ser prescrita somente para pacientes adultos com diagnóstico de enxaqueca clássica com ou sem aura, que tiverem falhado com pelo menos dois tratamentos durante um período de 6 semanas e que apresentarem incapacidade moderada (mensurada através do MIDAS > 11 ou HIT-6 > 50), ou para pacientes adultos com enxaqueca crônica que falharam em no mínimo 2 tratamentos prévios ou que não toleram/não responderam ao tratamento com toxina onabotulínica (AMERICAN HEADACHE SOCIETY, 2019). O documento também comenta acerca de medicamentos emergentes que têm demonstrado eficácia para o tratamento agudo da enxaqueca, incluindo as pequenas moléculas antagonistas do receptor de CGRP, como ubrogepant e o rimegepant, e um agonista seletivo do receptor de serotonina (lasmiditan). Ao contrário dos triptanos e derivados da ergotamina, essas novas opções não resultam em vasoconstrição, sendo uma potencial alternativa para pacientes com contraindicações cardiovasculares. Por serem terapias de maior custo, o estabelecimento de critérios de uso também é importante para garantir a custo-efetividade da estratégia de cuidados à saúde. Desta forma, apenas pacientes com contraindicações ao uso de triptanos, ou que não responderam ou toleraram pelo menos dois triptanos orais, são elegíveis ao uso de ubrogepant, rimegepant ou lasmiditan (AMERICAN HEADACHE SOCIETY, 2019).

Conforme observado nas diretrizes internacionais, a recomendação para o uso de anticorpos anti-CGRP foi restringida a pacientes com falha terapêutica de outros tratamentos profiláticos anteriores, pois apesar do seu potencial para

primeira linha, o custo dessas terapias é muito alto. No Brasil, a diretriz atual ainda não se posicionou a respeito do uso de tais agentes, pois estes ainda não estão disponíveis no país, porém, deve seguir recomendações semelhantes às das diretrizes internacionais. Certamente os anticorpos anti-CGRP devem enfrentar dificuldades de acesso no Brasil, uma vez que o custo do tratamento será significativamente maior do que as terapias disponíveis. Os anticorpos aprovados pela ANVISA até o momento (erenumabe e galcanezumabe) ainda não tiveram o preço definido pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED), mas, nos EUA, o preço anual do erenumabe é de $6,900 (ou 575 dólares por cada injeção mensal) e, no Reino Unido, o preço é de 5.000 libras por ano. Além disso, o NICE (órgão de avaliação de tecnologias em saúde do Reino Unido) deu um primeiro aval negativo para o erenumabe, apontando que sua razão de custo-efetividade incremental é mais alta do que o aceitável em casos de incerteza substancial. A agência ressalta que não há evidências suficientes para sugerir que o erenumabe seja mais efetivo que a toxina botulínica A para profilaxia de enxaqueca crônica (NICE - NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CARE EXCELLENCE, 2018). Considerando ainda que, no Brasil, a toxina onabotulínica, cujo frasco-ampola de 200 U, suficiente para uma aplicação, custa R$ 3.496 ,06 (preço lista com 18% de imposto) e não está disponível no SUS ou no rol de cobertura mínima obrigatória dos planos de saúde (rol da ANS, Agência Nacional de Saúde Suplementar), num primeiro momento, o tratamento com anticorpos monoclonais também deve ficar restrito a pacientes particulares. Uma possível incorporação no SUS ou no rol da ANS dependeria das condições comerciais oferecidas e, talvez, da oferta de acordos de risco compartilhado, conforme observado para a incorporação de uma terapia de alto custo no SUS em 2019 (MINISTÉRIO DA SAÚDE DO BRASIL, 2019).

Outra barreira substancial é a própria percepção da enxaqueca como uma doença que possui impactos socioeconômicos e que, portanto, deve ser tratada e prevenida. Apesar dos custos gerados para o sistema de saúde e para a sociedade, a doença ainda é “invisível”. Na Europa, a enxaqueca é a doença neurológica mais cara, com custo total anual estimado em € 173 bilhões (LINDE et al., 2012). No Estados Unidos, a estimativa de custos anuais com a enxaqueca é de 27 bilhões de dólares.(AMERICAN HEADACHE SOCIETY, 2019). No Brasil,

apesar de não haver estimativas oficiais dos custos diretos para o SUS, os registros de procedimentos relacionados ao CID de enxaqueca contabilizam R$ 14,8 milhões em 2018. Observa-se recorrente utilização de exames mais dispendiosos, como tomografia computadorizada e ressonância magnética de crânio. A realização desses exames investigativos, muitas vezes, não é necessária, sendo principalmente motivada por erros de diagnóstico e falta de treinamento adequado dos profissionais de saúde (KOWACS et al., 2009). Sob a perspectiva dos planos de saúde, pacientes com enxaqueca também geram mais gastos com maior utilização de recursos médicos (REIS NETO; BUSCH, 2019). Além dos custos diretos, o custo indireto possui participação relevante no impacto da doença: um estudo brasileiro estimou que, por ano, o absenteísmo e a redução de 50% da produtividade no trabalho devido à enxaquecas somam R$ 23,3 bilhões (OLIVEIRA; QUEIROZ; PERES, 2019).

6. CONCLUSÃO

A enxaqueca é um distúrbio neurológico de impacto relevante para o paciente e para a sociedade, tanto em aspectos de qualidade de vida como econômicos. Estudos mostram que pacientes com enxaqueca utilizam mais os recursos de saúde, principalmente, exames de imagem como ressonância e tomografia. Além disso, há um ônus por conta de custos indiretos relacionados ao absenteísmo e à redução na produtividade de trabalho.

Apesar disso, a doença permanece com pouca visibilidade, inclusive entre os profissionais médicos. A falta de conhecimento acerca da enxaqueca e seus aspectos clínicos dificulta o diagnóstico e manejo adequado do tratamento para os pacientes. Além disso, a maioria dos tratamentos existentes são antigos, de eficácia mediana e com frequentes efeitos adversos. Os triptanos são recomendados para o tratamento agudo das crises de enxaqueca, sendo a única classe atualmente disponível de medicamentos potentes e específicos para este fim. No entanto, na prática clínica brasileira, a maioria dos pacientes ainda se trata com analgésicos simples e anti-inflamatórios não esteroidais. Os triptanos acabam sendo subutilizados, possivelmente por conta de questões de facilidade ao acesso, uma vez que esses medicamentos são mais caros e necessitam de um acompanhamento médico para acerto da dose mais adequada.

Apesar de existirem diretrizes brasileiras acerca do tratamento preventivo para a enxaqueca, na prática clínica, a prescrição de profilaxia ainda não é feita de forma padronizada no país, havendo divergências entre os sistemas público e privado e variando até mesmo entre hospitais do mesmo sistema. Isto também pode ser um reflexo da falta de visibilidade e conhecimento acerca da doença, somada à escassez de opções do arsenal terapêutico. Os tratamentos profiláticos normalmente utilizados são inespecíficos e associados à alta frequência de eventos adversos, o que prejudica a aderência e efetividade do tratamento. Ainda, para pacientes com enxaqueca crônica, apenas duas opções são recomendadas fortemente pela Sociedade Brasileira de Cefaleias: topiramato e toxina onabotulínica. No entanto, o topiramato também está associado à alta ocorrência de eventos adversos, enquanto a toxina onabotulínica, apesar de apresentar melhor perfil de segurança e aderência, possui um custo maior e, portanto, seu acesso é restrito a poucos pacientes, uma vez que ela não é disponibilizada no SUS ou no rol de cobertura mínima dos planos de saúde.

O avanço no entendimento da fisiopatologia da enxaqueca tem permitido a busca por novos alvos terapêuticos mais específicos para cobrir estas necessidades não atendidas. Um exemplo é o desenvolvimento dos anticorpos monoclonais direcionados para o CGRP ou seu receptor, que foram aprovados em 2018 por agências regulatórias internacionais para o tratamento preventivo da enxaqueca. Os estudos clínicos demonstraram eficácia na redução de dias com dor para casos de enxaqueca episódica e crônica. Não foram relatados eventos adversos relevantes, mas o perfil de segurança ainda deve ser avaliado a longo prazo. No Brasil, a expectativa é que essas terapias estejam disponíveis a partir do ano que vem, uma vez que a ANVISA já deu o aval regulatório para duas delas. No entanto, essas novas tecnologias terão grandes desafios com relação ao acesso ao mercado, uma vez que, além da baixa percepção da enxaqueca como uma doença onerosa, na qual um tratamento eficaz traria benefícios ao paciente e economia ao sistema de saúde, essas terapias têm custo elevado, significativamente maior do que o custo da própria toxina onabotulínica. A princípio, esses imunobiológicos devem ficar restritos a um público menor, que teria condições de pagar pelo tratamento, enquanto, infelizmente, a maior parte da população continuaria sem acesso aos

tratamentos inovadores. Para garantir maior acesso do público ao tratamento, podem ser pleiteadas incorporações no sistema público, através da CONITEC (Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS), ou no sistema privado, através do rol de cobertura mínima obrigatória da ANS (Agência Nacional de Saúde Suplementar). Porém, novamente por conta do alto custo e para garantir a sustentabilidade dos sistemas, será extremamente importante que sejam apresentadas análises de farmacoeconomia e de efetividade em mundo real, a fim de que os agentes tomadores de decisão em saúde possam fazer a análise baseada em evidências e, desta forma, garantir o melhor tratamento aos pacientes de forma custo-efetiva.

7. BIBLIOGRAFIA

AMERICAN HEADACHE SOCIETY. The American Headache Society Position Statement On Integrating New Migraine Treatments Into Clinical Practice. **Headache: The Journal of Head and Face Pain**, v. 59, n. 1, p. 1–18, 1 jan. 2019.

BHASKAR, S. et al. Recent progress in migraine pathophysiology: role of cortical spreading depression and magnetic resonance imaging. **European Journal of Neuroscience**, v. 38, n. 11, p. 3540–3551, 1 dez. 2013.

BIGAL, M. E. et al. Indirect costs of migraine in a public Brazilian hospital. **Headache**, v. 41, n. 5, p. 503–508, 2001.

BIGAL, M. E. et al. Burden of migraine in Brazil: estimate of cost of migraine to the public health system and an analytical study of the cost-effectiveness of a stratified model of care. **Headache**, v. 43, n. 7, p. 742–754, 2003.

BLOUDEK, L. M. et al. Cost of healthcare for patients with migraine in five European countries: results from the International Burden of Migraine Study (IBMS). **The journal of headache and pain**, v. 13, n. 5, p. 361–378, jul. 2012.

BLUMENFELD, A. M. et al. Patterns of Use and Reasons for Discontinuation of Prophylactic Medications for Episodic Migraine and Chronic Migraine: Results From the Second International Burden of Migraine Study (IBMS-II). **Headache: The Journal of Head and Face Pain**, v. 53, n. 4, p. 644–655, 1 abr. 2013.

BORDINI, C. A. et al. Effect of preventive treatment on health-related quality of life in episodic migraine. **Journal of Headache and Pain**, v. 6, n. 5, p. 387–391, 2005.

BORDINI, C. A. et al. Recommendations for the treatment of migraine attacks - a Brazilian consensus. **Arquivos de neuro-psiquiatria**, v. 74, n. 3, p. 262–271, mar. 2016.

CAMERON, C. et al. Triptans in the Acute Treatment of Migraine: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. **Headache**, v. 55 Suppl 4, p. 221–235, 2015.

CAROD-ARTAL, F. J. et al. Triggers, symptoms, and treatment in two populations of migraneurs in Brazil and Spain. A cross-cultural study. **Journal of the neurological sciences**, v. 304, n. 1–2, p. 25–28, maio 2011.

CHAGAS, O. F. P. et al. Study of the use of analgesics by patients with headache at a specialized outpatient clinic (ACEF) TT - Estudo do uso de analgésicos em pacientes com cefaleia em um ambulatório especializado (ACEF). **Arq. neuropsiquiatr**, v. 73, n. 7, p. 586–592, jul. 2015.

CHARLES, A. The pathophysiology of migraine: implications for clinical management. **The Lancet Neurology**, v. 17, n. 2, p. 174–182, 2018.

DOZZA, A. L. C. B. L. C. B.; KRYMCHANTOWSKI, A. V. Adherence to migraine treatment does not depend on the number of prescribed medications. **Arquivos de neuro-psiquiatria**, v. 71, n. 3, p. 171–173, mar. 2013.

ESTEMALIK, E.; TEPPER, S. Preventive treatment in migraine and the new US guidelines. **Neuropsychiatric disease and treatment**, v. 9, p. 709–720, 2013.

EVERS, S. et al. EFNS guideline on the drug treatment of migraine – revised report of an EFNS task force. **European Journal of Neurology**, v. 16, n. 9, p. 968–981, 1 set. 2009.

HEADACHE CANADIAN SOCIETY GUIDELINE. Canadian Headache Society Guideline for Migraine Prophylaxis. **Canadian Journal of Neurological Sciences**, v. 39, n. 2, 2012.

HEADACHE CANADIAN SOCIETY GUIDELINE. Canadian Headache Society Guideline Acute Drug Therapy for Migraine Headache. **Canadian Journal of Neurological Sciences**, v. 40, n. 3, 2013.

HOY, S. M. Fremanezumab: First Global Approval. **Drugs**, v. 78, n. 17, p. 1829–1834, nov. 2018.

INTERNATIONAL HEADACHE SOCIETY. **International Classification of Headache Disorders – ICHD versão 3 beta**, 2014.

KHAN, S.; OLESEN, A.; ASHINA, M. CGRP, a target for preventive therapy in migraine and cluster headache: Systematic review of clinical data. **Cephalalgia**, v. 39, n. 3, p. 374–389, mar. 2017.

KOWACS, F. et al. Consensus of the Brazilian Headache Society on the treatment of chronic migraine TT - Consenso da Sociedade Brasileira de Cefaleia sobre o tratamento da migrânea crônica. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, v. 77, n. 7, p. 509–520, jul. 2019.

KOWACS, P. A. A. et al. General practice physician knowledge about headache: evaluation of the municipal continual medical education program TT - Conhecimento dos médicos generalistas sobre cefaléias: avaliação de um programa municipal de educação médica continuada. **Arq. neuropsiquiatr**, v. 67, n. 3a, p. 595–599, set. 2009.

KRYMCHANTOWSKI, A. V.; JEVOUX, C. DA C. The pharmacological treatment of migraine in Brazil. **Headache**, v. 55 Suppl 1, p. 51–58, fev. 2015.

LAMB, Y. N. Galcanezumab: First Global Approval. **Drugs**, v. 78, n. 16, p. 1769–1775, nov. 2018.

LINDE, M. et al. The cost of headache disorders in Europe: The Eurolight project. **European Journal of Neurology**, v. 19, n. 5, p. 703–711, 2012.

LODER, E. Triptan Therapy in Migraine. **New England Journal of Medicine**, v. 363, n. 1, p. 63–70, 30 jun. 2010.

MARTELLETTI, P. et al. My Migraine Voice survey: a global study of disease burden among individuals with migraine for whom preventive treatments have failed. **The journal of headache and pain**, v. 19, n. 1, p. 115, nov. 2018.

MENNINI, F. S.; GITTO, L.; MARTELLETTI, P. Improving care through health economics analyses: Cost of illness and headache. **Journal of Headache and Pain**, v. 9, n. 4, p. 199–206, 2008.

MINISTÉRIO DA SAÚDE DO BRASIL. **Ministério da Saúde anuncia nova modalidade de compra de medicamentos**. Disponível em: <http://www.saude.gov.br/noticias/agencia-saude/45263-ministerio-da-saude-anuncia-nova-modalidade-de-compra-de-medicamentos>. Acesso em: 19 set. 2019.

NICE. Headaches in over 12s: diagnosis and management. **National Institute for Helath and Care Excellence**, n. September 2012, p. 1–30, 2012.

NICE - NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CARE EXCELLENCE. Appraisal consultation document Erenumab for preventing migraine. n. December 2018, p. 1–22, 2018.

OLIVEIRA, A. B.; QUEIROZ, L. P.; PERES, M. F. P. Annual Indirect Costs Secondary to Headache Disability in Brazil. In IHC 2019 Abstracts. **Cephalalgia**, v. 39, n. 1_suppl, p. 1–337, 1 set. 2019.

ONG, J. J. Y.; WEI, D. Y.-T. T.; GOADSBY, P. J. Recent Advances in Pharmacotherapy for Migraine Prevention: From Pathophysiology to New Drugs. **Drugs**, v. 78, n. 4, p. 411–437, mar. 2018.

PELLESI, L.; GUERZONI, S.; PINI, L. A. Spotlight on Anti-CGRP Monoclonal Antibodies

in Migraine: The Clinical Evidence to Date. **Clinical pharmacology in drug development**, v. 6, n. 6, p. 534–547, nov. 2017.

PERES, M. F. P. et al. Patients' Preference for Migraine Preventive Therapy. **Headache: The Journal of Head and Face Pain**, v. 47, n. 4, p. 540–545, 1 abr. 2007.

PIOVESAN, E.; CADECARO, P.; PEPE, C. Análise de custo-efetividade da toxina onabotulínica A no tratamento preventivo da migrânea crônica sob a perspectiva do sistema privado de saúde do Brasil. **Jornal Brasileiro de Economia da Saúde**, v. 9, n. Suppl1, p. 71–80, 2017.

QUEIROZ, L. P.; SILVA JUNIOR, A. A. The prevalence and impact of headache in Brazil. **Headache**, v. 55 Suppl 1, p. 32–38, fev. 2015.

REIS NETO, J. P.; BUSCH, J. PND35 ESTIMATE OF THE IMPACT AND COSTS OF MIGRAINE FROM AN HEALTH PLAN IN BRAZIL: REAL WORLD SCENARIO STUDY. **Value in Health**, v. 22, p. S276, 1 maio 2019.

ROTHROCK, J. F. et al. Real-world economic impact of onabotulinumtoxinA in patients with chronic migraine. **Headache**, v. 54, n. 10, p. 1565–1573, 2014.

RUSSO, A. F. Calcitonin gene-related peptide (CGRP): a new target for migraine. **Annual review of pharmacology and toxicology**, v. 55, p. 533–552, 2015.

SACCO, S. et al. Correction to: European headache federation guideline on the use of monoclonal antibodies acting on the calcitonin gene related peptide or its receptor for migraine prevention. **The Journal of Headache and Pain**, v. 20, n. 1, p. 58, 2019.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE CEFALEIA. Recomendações para o tratamento profilático da migrânea: Consenso da sociedade brasileira de cefaléia. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, v. 60, n. 1, p. 159–169, 2002.

SPECIALI, J. G. et al. Protocolo Nacional Para Diagnóstico E Manejo Das Cefaleias Nas Unidades De Urgência Do Brasil. p. 11, 2018.

US FOOD AND DRUG ADMINISTRATION. **FDA approves novel preventive treatment for migraine**. Disponível em: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-novel-preventive-treatment-migraine>. Acesso em: 24 jan. 2019.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Headache disorders fact sheet**. Disponível em: <https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/headache-disorders>. Acesso em: 12 jan. 2019.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Global Health Estimates 2016: Disease burden by Cause, Age, Sex, by Country and by Region, 2000-2016.**Geneva, 2018.

Jéssica Nacazume

Data e assinatura do aluno(a)

26/09/2019

Data e assinatura do orientador(a)

26/09/2019