

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

**CEFALEIA CRÔNICA PRODUZIDA POR USO ABUSIVO DE
MEDICAMENTOS**

Caroline Nascimento Barbosa Oliveira

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

Orientador(a): Dra. Maria Aparecida Nicoletti

São Paulo

2018

AGRADECIMENTOS

Agradeço em primeiro lugar a Deus e a Nossa Senhora Aparecida que iluminaram o meu caminho durante esta caminhada.

Aos meus pais, Claudio e Marcia, que desde pequena me estimularam a buscar conhecimento e deram apoio e incentivo nas horas difíceis e não mediram esforços para que chegasse até esta etapa da minha vida.

Aos meus avós, Libera e José, pelo amor, carinho e cuidado ao longo de toda a minha vida.

Ao meu neurologista, Dr. Flávio Sallem, por toda a paciência, empenho e dedicação para me manter longe da enxaqueca.

À minha afilhada de consagração, Vitória, que está comigo em todas as horas. A minha cachorra, Mayca, por ouvir reclamações e explicações sobre as mais diversas disciplinas e mesmo assim ainda me amar.

À minha orientadora, Dra. Maria Aparecida Nicoletti, pela paciência na orientação e incentivo que tornaram possível a conclusão desta monografia.

Por fim, a Universidade de São Paulo, por todo o conhecimento, senso crítico e amizades que pude conquistar nestes anos.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	12
1.1. Cefaleia por Uso Abusivo de Medicamentos	12
1.2. Cefaleias Primárias	19
1.2.1. Cefaleia Tipo tensão	19
1.2.2. Enxaqueca	20
1.3. Classes Farmacológicas	21
1.3.1. Analgésicos	21
1.3.1.1. Anti-inflamatórios Não Esteroides	21
1.3.1.2. Analgésicos Simples	22
1.3.1.3. Analgésicos opioides	23
1.3.2. Agonistas 5-HT1	24
1.3.2.1. Agonistas 5-HT1 Seletivos	24
1.3.2.2. Agonistas 5-HT1 Não- Seletivos	25
1.4. Informação como prevenção da cefaleia por uso abusivo de medicamentos	26
2. OBJETIVO(s)	27
2.1. Objetivo Primário	27
2.1. Objetivo Secundário	27
3. METODOLOGIA	27
4. RESULTADOS	28

5. DISCUSSÃO	38
6. CONCLUSÃO	41
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	43
ANEXOS	48

LISTA DE ABREVIATURAS

AINE	Anti-inflamatórios Não Esteroides
AMPC	Adenosina 3', 5'- Cíclica Monofosfato
CB1	Receptores Canabinoídes do Tipo 1
CC	Cefaleia Crônica
CGRP	<i>Calcitonin Gene-Related Peptide</i>
COX	Enzimas Cicloxigenase
CP	Cefaleia Primária
CS	Cefaleia em Salvas
CTT	Cefaleia Tipo Tensão
CTTE	Cefaleia Tipo Tensão Episódica
CTTEC	Cefaleia Tipo Tensão Crônica
CUAM	Cefaleia por Uso Abusivo de Medicamentos
DHE	Dihidroergotamina
GBD	<i>Global Burden of Disease</i>
5-HT	5-Hidroxitriptamina
ICHD-2	Classificação Internacional de Cefaleia, 2ª edição
ICHD-3 beta	Classificação Internacional de Cefaleias, 3ª edição, Versão Beta
INOS	Óxido Nítrico Sintase
IV	Intravenosa

LCR	Líquido Cefalorraquidiano
LOX	Lipoxigenase
MA	Mecanismo de Ação
MBV	Morfometria Baseada em Voxel
MESH	<i>Medical Subject Headings</i>
NET	Necrólise Epidérmica Tóxica
NHIS	<i>National Health Interview Survey</i>
<i>PGE2</i>	Prostaglandina E
<i>PGI</i>	Prostaglandinas
<i>PGI2</i>	Prostaciclina
<i>PLA2</i>	Fosfolipase A2
PLC	Fosfolipase C
<i>PET</i>	Tomografia Computadorizada por Emissão de Pósitrons
<i>PubMed</i>	<i>US National Library of Medicine National Institutes of Health</i>
RAM	Reações Adversas a Medicamentos
RMNf	Ressonância Magnética Funcional
SB	Substância Branca
SC	Substância Cinzenta
<i>SciELO</i>	<i>Scientific Electronic Library Online</i>
SN	Sistema Nervoso

SNC	Sistema Nervoso Central
SSJ	Síndrome de Stevens Johnson
TGI	Trato Gastrointestinal
TOC	Distúrbios Obsessivo Compulsivos
TNF- α	Fator de Necrose Tumoral
UAM	Uso Abusivo de Medicamentos
UE	União Europeia
URM	Uso Racional de Medicamentos

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Título dos artigos pesquisados, autores, data de publicação, revista indexada e país de pesquisa	30
Tabela 2 - Número total de participantes por estudo e porcentagem de homens e mulheres acometidos por cefaleia	31
Tabela 3 - Cefaleias primárias mais prevalentes nos estudos	32
Tabela 4 - Média de idade (anos) dos pacientes com cefaleia e dias de cefaleia por mês ou em 3 meses	33
Tabela 5 - Duração de uso abusivo de medicamentos	34
Tabela 6 (parte 1) - Prevalência de cefaleia por uso abusivo de medicamentos por classes de medicamentos (analgésicos simples, analgésicos combinados e opioides)	36
Tabela 6 (parte 2) - Prevalência de cefaleia por uso abusivo de medicamentos por classes de medicamentos (triptanos, ergotamina, AINE e mais de uma classe farmacológica)	37

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Fluxograma da metodologia de pesquisa	29
--	----

RESUMO

OLIVEIRA, C. N. B.; NICOLETTI, M. A. **Cefaleia Crônica Produzida por Uso Abusivo de Medicamentos**, 2018. Trabalho de Conclusão de Curso de Farmácia-Bioquímica – Faculdade de Ciências Farmacêuticas – Universidade de São Paulo, São Paulo, 2018.

Palavras-chave: cefaleia, *headache disorders secondary, medication overuse headache, prevalence*.

Segundo o *Global Burden of Disease*, a cefaleia por uso abusivo de medicamentos é uma das condições neurológicas mais comuns em todo o mundo. Responsável por alto impacto na qualidade de vida dos pacientes, maior prevalência de transtornos psiquiátricos, absentismo no trabalho, visitas repetidas às urgências, internações hospitalares e testes de diagnóstico desnecessários, provavelmente, é uma das mais dispendiosas doenças neurológicas conhecidas. Dessa forma, representa um alto custo relativo por paciente a ser empregado pelos sistemas e operadoras de saúde. Na população geral, sua prevalência é de 1 a 2%, com variação entre 0,5% a 7,2% nas diferentes partes do mundo e por isso já é chamada de “epidemia silenciosa”. Suas características dependem da cefaleia primária (enxaqueca, cefaleia tipo tensão, cefaleia em salvas, dentre outras), já o mecanismo fisiopatológico ainda não está totalmente elucidado, mas acredita-se que seja causado pela depleção dos receptores 5-hidroxitriptamina pelos medicamentos abortivos para dor. Considerando a importância do tema, realizou-se uma revisão de literatura do tipo narrativa para identificar os estudos de prevalência de cefaleia por uso abusivo de medicamentos entre as classes de medicamentos mais utilizadas para abortar as crises de cefaleia. São elas: analgésicos (anti-inflamatórios não esteroides, analgésicos simples e opioides) e agonista 5-hidroxitriptamina seletivos (triptanos) e não seletivos (dihidroergotamina e ergotamina). Além disso, sugeriu-se um algoritmo de decisão para que profissionais da saúde conheçam a cefaleia por uso abusivo de medicamentos e possam orientar pacientes que estejam fazendo uso abusivo de medicamentos a procurar ajuda médica especializada. Para isso, foram selecionadas 3 bases de dados: *US National Library of Medicine National Institutes of Health, Science of Direct e Scientific Electronic Library Online*, e, limitada a artigos em português, inglês e espanhol, no período de 2012 a 2017. A pesquisa no *US National Library of Medicine National Institutes of Health* foi realizada usando o *Medical Subject Headings* e definiu-se “*Headache Disorders, Secondary*” como o termo de busca mais abrangente. Também foram pesquisados os termos “*medication overuse headache*” e “*medication overuse headache/prevalence*” no descritor de busca avançado. No *Science of Direct e SciELO* pesquisou-se “*medication overuse headache*” e “*medication overuse headache/prevalence*”. Os títulos, resumo e artigos foram revisados sistematicamente e as referências bibliográficas dos artigos incluídos foram pesquisadas para a seleção de artigos adicionais quando necessário. Os artigos foram incluídos quando descreveram a prevalência da cefaleia por uso abusivo de medicamentos nas classes estudadas nesse trabalho e excluídos se: (a) a cefaleia não era classificada de acordo com a Classificação Internacional de Cefaleia, 2ª edição ou Classificação Internacional de Cefaleia, 3ª edição versão beta; (b) era um relato de caso; (c) apresentou resultados de fisiopatologia, tratamento, dentre outros.

Seis artigos foram ao encontro do critério de inclusão, sendo que dois veicularam o tipo de cefaleia primária com a classe de medicamentos relacionada ao uso abusivo. Não houve concordância dentre os estudos sobre a classe de medicamentos mais usadas e o desenvolvimento da cefaleia, sendo observado variações regionais, culturais, cefaleia primária e número de fármacos utilizados.

1. INTRODUÇÃO

1.1. Cefaleia por uso abusivo de medicamentos

Existem mais de 150 tipos de cefaleias. De acordo com a Classificação Internacional de Cefaleias, 3ª edição, versão beta (ICHD-3 beta), podem ser agrupadas em primárias ou secundárias; quando expressam a doença em si, não traduzindo ou expressando outros problemas de saúde constituem nas primárias. Quando são acarretadas por sintomas de doenças do sistema nervoso (SN) ou de outros órgãos do corpo humano, tais como, gripe, intoxicação ou abstinência alcoólica, pequenos traumatismos cranianos, hipoglicemia (baixa de açúcar), crise de hipertensão arterial ou ainda doenças graves do SN (meningites, tumores, hemorragias por rotura de aneurismas) são chamadas secundárias (PORTUGUESE HEADACHE SOCIETY).

Segundo o *Global Burden of Disease* (GBD) que fornece importante ferramenta para quantificar a perda de saúde acarretada por doenças, lesões, injúrias e fatores de risco para melhorar os sistemas de saúde e eliminar as disparidades, a cefaleia por uso abusivo de medicamentos (CUAM) é considerada um dos distúrbios neurológicos mais prevalentes. Com base no GBD de 2015, sua prevalência foi estimada em 1% em todo o mundo (aproximadamente 58,5 milhões de pessoas); no mesmo estudo, a CUAM foi incorporada nas 20 doenças mais debilitantes do mundo (ALEKSENKO & SÁNCHEZ-MANSO, 2017).

Apesar de o GBD ter sido realizado pela primeira vez em 1990, a CUAM apareceu no estudo de 2013 (STEINER; STOVNER; VOS, 2016). Dessa forma, é um diagnóstico recente (WESTERGAARD *et al.*, 2014). A correlação entre cefaleia e a frequência de uso de medicamentos foi observada pela primeira vez na Suíça, onde trabalhadores de uma indústria farmacêutica receberam amostras grátis contendo fenacetina. Em 1951, Peters e Horton observaram o mesmo fenômeno em pacientes que utilizaram excessivamente as preparações de ergotamina. Mais tarde, descreveram o desenvolvimento de cefaleia diária naqueles que tomaram ergotamina diariamente e, depois da sua retirada, apresentaram melhora. Em 1993,

descobriu-se que os triptanos, assim como outros medicamentos empregados no tratamento da enxaqueca, podiam causar aumento da enxaqueca quando utilizados em excesso (DIENER & LIMMROTH, 2004).

No entanto, foi definida pela primeira vez na Classificação Internacional de Cefaleia, 2ª edição (ICHD-2) a fim de criar uma categoria de diagnóstico para unificar os termos anteriormente aplicados, tais como, cefaleia induzida por medicamentos ou cefaleia por uso indevido de medicamentos (CHIAPPEDI & BALOTTIN, 2014). Já na ICHD-3 versão beta foi definida como cefaleia ocorrendo em 15 ou mais dias por mês, desenvolvida como consequência do uso excessivo de medicação aguda ou sintomática de dor de cabeça (em 10 ou mais, ou 15 ou mais dias por mês, dependendo da medicação) por mais de 3 meses.

Assim, é pensado que a CUAM ocorre quando os medicamentos destinados a aliviar a dor são consumidos em excesso ocasionando, assim, um tipo secundário de cefaleia. Quando ocorre em indivíduos com enxaqueca, o uso excessivo transforma um sofrimento episódico em crônico. A frequência exata de tomar o medicamento para aliviar a dor antes de desenvolver CUAM é variável e depende do tipo particular de medicamento utilizado. Os agentes causais incluem anti-inflamatórios não esteroides (AINE), triptanos, derivados de ergotamina e opioides, mas, potencialmente, qualquer analgésico pode ser o gatilho. Desta forma, pacientes anteriormente diagnosticados com cefaleia primária (CP) estão em risco para essa condição, sendo os mais bem caracterizados aqueles que sofrem de enxaqueca e cefaleia tipo tensão (CTT) (ALEKSENKO & SÁNCHEZ-MANSO, 2017).

Em 80% dos pacientes com CUAM, a enxaqueca é a CP subjacente. A maioria dos restantes tem CTT ou, mais raramente, cefaleia atribuída a traumatismo. Entre aqueles com cefaleia em salvas (CS) - caracterizada por acometer um lado da cabeça, mais na região da frente e olho, acompanhada de lacrimejamento, vermelhidão nos olhos, entupimento nasal, coriza, suor no rosto e queda da pálpebra - o aspecto marcante é a ritmicidade das crises, tanto com um período preferencial de ocorrer ao longo do ano, como na sua predileção para atacar à noite (PERES, M. 2018). A CUAM apenas foi observada naqueles com diagnóstico

adicional de enxaqueca ou história familiar de enxaqueca. Ainda não se sabe se a alta frequência de dor de cabeça leve a uma alta ingestão de medicamentos e, portanto, ao desenvolvimento de CUAM, ou se os pacientes com ataques constantes de enxaqueca são mais propensos a desenvolver a CUAM (DIENER *et al.*, 2016).

Pacientes com enxaqueca que usaram triptanos, excessivamente, relataram dor de cabeça similar à enxaqueca (dor de cabeça pulsátil, unilateral, com sintomas que a acompanham; como fotofobia, fonofobia, náuseas e vômitos), ocorrendo diariamente ou, pelo menos, com aumento acentuado da frequência da dor. Em alguns casos, a medicação de uso agudo em excesso pode suprimir os sintomas que acompanham a enxaqueca, o que significa que a dor de cabeça possui características clínicas menos típicas e o diagnóstico da CP é difícil, enquanto o paciente continua a usar descontroladamente a medicação sintomática. A evolução para a CUAM é específica da substância e é mais rápida em pacientes que abusam de triptanos, opióides e analgésicos combinados, do que naqueles que abusam de analgésicos simples (DIENER *et al.*, 2016).

Na população geral, sua prevalência é de 1 a 2%, com variação entre 0,5% a 7,2% nas diferentes partes do mundo. Tais números fazem com que a CUAM venha sendo chamada de “epidemia não reconhecida”. Apesar dos estudos epidemiológicos serem escassos, pesquisa realizada com adolescentes, em Taiwan, encontrou a prevalência de 0,3%, consistente com o 0,5% reportado em adolescentes noruegueses (PIAZZA *et al.*, 2012). Estima-se que afete, aproximadamente, 60 milhões de pessoas em todo o mundo (CARLSEN *et al.*, 2017). Sua prevalência é maior entre as mulheres, variando entre 2:1 a 5:1. Contudo, houve uma notável exceção no estudo realizado no Irã, onde a incidência foi maior nos homens (5,1%) quando comparado com as mulheres (4,8%). Estudos de quatro países europeus (Dinamarca, Noruega, Espanha, Suécia) mostraram que a CUAM é mais incidente entre as pessoas de meia-idade, de 30 a 50 anos. Já o estudo realizado na Índia demonstrou a tendência oposta. No Nepal, a faixa etária entre 56 a 65 anos apresentou maior prevalência da doença (WESTERGAARD *et al.*, 2016).

Os pacientes com CUAM têm uma qualidade de vida prejudicada e maior prevalência de transtornos psiquiátricos, como distúrbios obsessivo compulsivos (TOC), depressão e ansiedade. Os distúrbios psiquiátricos são descritos como fatores de risco significativos para desenvolver o problema além de prejudicarem o tratamento. Até 65% dos pacientes com CUAM exibem um comportamento relacionado à dependência, e, na maioria dos casos, os analgésicos não têm efeito significativo na cefaleia, mas ainda são usados diariamente (MUNKSGAARD & JENSEN, 2014).

Além disso, uma pesquisa demonstrou que, em centros especializados no tratamento de cefaleia, a prevalência de CUAM pode chegar a 70%, e, se o seu elevado impacto socioeconômico for considerado (absentismo no trabalho, visitas repetidas às urgências, internações hospitalares e testes de diagnóstico desnecessários), provavelmente, é uma das mais dispendiosas doenças neurológicas conhecidas (SILVA & LAKE III, 2013).

A doença representa um alto custo relativo por paciente. O valor anual médio por pessoa foi estimado em vários países da União Europeia (UE) e atingiu €3561, enquanto a enxaqueca e a CTT atingiram, respectivamente, €1222 e €303. Outras cefaleias representaram €253. Mais de 90% desses custos são indiretos, ocorrendo devido ao absenteísmo e à redução da produtividade (KLUONAITIS; KIENE; RYLISKIENE, 2017).

O mecanismo exato da CUAM ainda não está claro. A hipótese é atribuída à depleção dos receptores 5-hidroxitriptamina (5-HT) pelos medicamentos abortivos para dor. Isso leva a hiperexcitabilidade neuronal no córtex cerebral (pode acarretar à depressão cortical) e ao sistema trigeminal (que produz sensibilização periférica e central). A diminuição nos níveis de 5-HT conduz a uma maior liberação de *calcitonin gene-related peptide* (CGRP) dos gânglios do trigêmeo, envolvida na subsequente sensibilização dos neurônios do trigêmeo nociceptivo. Outros estudos demonstram alterações cerebrais estruturais e funcionais. Existem mudanças notáveis no metabolismo em várias estruturas cerebrais, como visto em exames de tomografia computadorizada por emissão de pósitrons (PET) de pacientes com

CUAM. Essas mudanças foram principalmente reversas após a retirada da medicação analgésica, exceto pelo hipometabolismo persistente observado na área orbitofrontal. Essa área particular é conhecida por estar envolvida na dependência de drogas e acredita-se ser um fator de risco para a recaída subsequente no uso excessivo de analgésicos (ALEKSENKO & SÁNCHEZ-MANSO, 2017).

A CUAM está associada com alterações no volume da substância cinzenta (SC) dentro de regiões cerebrais diretamente relacionadas com o processamento da dor, fisiopatologia da enxaqueca e implicadas no vício. Utilizando a morfometria baseada em voxel (MBV) – técnica para a obtenção de dados sobre a morfologia cerebral - delineou-se um estudo com três grupos de pacientes: (a) enxaqueca crônica e uso abusivo de medicamentos (UAM); (b) enxaqueca crônica, sem UAM; (c) grupo controle de pessoas saudáveis. A comparação entre o grupo de pacientes com enxaqueca crônica sem UAM e o grupo com enxaqueca crônica e UAM mostrou que o último apresentava diminuição do volume da substância cinzenta no córtex orbito frontal e no giro occipital médio esquerdo, além de maior volume no polo temporal esquerdo/giro parahipocampal. Além disso, o volume de SC destas três regiões representou 31,1% de variação na frequência do uso de analgésicos, após o controle de variáveis demográficas e clínicas CUAM (MEYE *et al.*, 2017).

Comparado com o grupo de pacientes controle, o grupo de pacientes com enxaqueca crônica e UAM apresentou maior volume de SC no periaqueduto, tálamo e estriado ventral e menor volume de SC no córtex orbito frontal, córtex cingulado anterior, ínsula e precuneus. O volume periaquedutal da SC está positivamente correlacionado com os efeitos da ansiedade no paciente e os níveis de incapacidade acarretados pela enxaqueca. Concluiu-se que a CUAM está associada a disfunção das regiões de processamento e modulação da dor e envolve estruturas do sistema de recompensa, sendo que tal disfunção pode ser influenciado por ansiedade (MEYE *et al.*, 2017).

As pesquisas sobre o funcionamento cerebral utilizando ressonância magnética funcional (RMNf), técnica baseada na utilização de um campo magnético sobre o cérebro para que seus tecidos emitam frequências diferentes por terem constituições

físico-químicas distintas tornando possível diferenciar os sinais emitidos pela SC ou substância branca (SB) e também pelo líquido cefalorraquidiano (LCR), gerando uma imagem de grande precisão espacial (ARCURI & MCGUIRE, 2001), demonstraram que a alteração da conectividade funcional foi revelada nesses pacientes e sugeriu que a doença está associada com alterações intrínsecas da rede cerebral, em vez de mudanças macroestruturais. Por isso, alguns estudos também demonstraram que os pacientes com CUAM foram caracterizados por uma alteração da conectividade funcional do núcleo *accumbens* de circuitos motivacionais e outras regiões moduladoras da dor (frontal), regiões em que CUAM foram consistentes com disfuncional central do controle da dor (CHEN *et al.*, 2017).

Uma susceptibilidade genética foi sugerida com base em estudos epidemiológicos que mostram aumento triplo do risco de desenvolver CUAM em indivíduos com história familiar de CUAM ou outro abuso de substâncias, como drogas ou álcool (DIENER *et al.*, 2016).

Das alterações genéticas, o polimorfismo de inserção ou deleção no gene que codifica a enzima conversora de angiotensina pode levar ao aumento da susceptibilidade a doença. Tal enzima é chave no sistema renina-angiotensina, que é mais conhecido por sua função como um regulador da pressão arterial, converte angiotensina I para angiotensina II. No entanto, o sistema renina-angiotensina também é ativo no cérebro, e há muito se sabe que tem um papel na regulação da plasticidade neural. Além disso, no cérebro, interage com a transmissão sináptica monoaminérgica e, assim, contribui para dependência. Em pacientes com CUAM, tais polimorfismos têm demonstrado influenciar os padrões de sensibilização e habituação dos potenciais evocados somatossensitivo do nervo mediano: pacientes com o genótipo D/D ACE - uma mutação pensada para conduzir a uma atividade angiotensinérgica excessiva - mostrou uma grave falta de habituação, enquanto que aqueles com o genótipo I/D mostraram apenas um déficit de habituação leve em relação àqueles com o genótipo I/I. Além disso, o genótipo D/D foi associado a uma maior probabilidade de uma longa duração do uso excessivo da medicação

(DIENER *et al.*, 2016). Outros polimorfismos podem ser atribuídos a CUAM e são foco de pesquisa.

Ainda não há consenso baseado em evidências quanto ao tratamento ideal para CUAM. Apesar disso, a comunidade científica concorda que a gestão da doença exige três etapas: (i) tratamento comportamental, (ii) retirada dos medicamentos e desintoxicação, (iii) profilaxia (RAVISHANKAR, 2017).

O primeiro passo é educar os pacientes sobre a relação entre o UAM e a CUAM. A maioria das pessoas com CUAM não relata o problema, porque acredita usar apenas os medicamentos para alívio da dor. Muitos ficam surpresos quando ouvem, pela primeira vez, que o uso excessivo de medicamentos para dor aguda pode aumentar a frequência dos ataques de enxaqueca e levar ao desenvolvimento de CUAM (NEGRO *et al.*, 2017).

Na fase de retirada dos medicamentos e desintoxicação, a interrupção abrupta é o tratamento de escolha. Embora não existam estudos que comparem a gradual com a abrupta, a opinião generalizada dos especialistas considera a retirada de medicamentos para ser mais efetiva, quando realizada abruptamente, porque acredita-se que isso consiga uma resolução rápida do comportamento induzido pela dor. A maioria dos fármacos que causam a CUAM podem ser interrompidos repentinamente. Isso é muito particular para triptanos, derivados de ergotamina, paracetamol, aspirina e AINE. No entanto, devido à possibilidade de sintomas graves de abstinência, a retirada gradual é apropriada com opioides, barbitúricos e, em particular, benzodiazepínicos. Tal como acontece com os fármacos que produzem síndrome de abstinência, a redução gradual da ingestão de cafeína pode ser preferível à retirada abrupta (ABRAMS, 2013).

Após o tratamento segue-se a fase de profilaxia. Nessa etapa, a alta taxa de recidiva é o principal problema, de acordo com estudos publicados, principalmente, no primeiro ano, ou mesmo, durante os primeiros seis meses após a descontinuação analgésica. Assim, a taxa média de recaída é estimada em 20 a 40% durante o primeiro ano e entre 20 a 50% de acordo com estudos de seguimento de maior

duração. Esses valores são ainda maiores quando os pacientes que não conseguiram cessar o UAM são levados em consideração (ZIDVERC-TRAJKOVIC *et al.*, 2016).

Apesar de tais dados, mundialmente, em média, apenas 4 horas durante a graduação médica são destinados à instrução sobre distúrbios atribuídos a cefaleia (DAC). Assim sendo, uma grande parcela dos pacientes não é diagnosticada e tratada: em todo o mundo 40% das pessoas com enxaqueca ou CTT são diagnosticadas profissionalmente (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2016).

Cabe lembrar que o tratamento farmacológico pode ser dividido em medicamentos profiláticos, ministrados com o objetivo de reduzir a frequência e a gravidade dos ataques da cefaleia e medicamentos agudos, visando reverter o ataque, incluindo os sintomas associados. Para este trabalho trataremos dos medicamentos agudos.

1.2. Cefaleias Primárias

1.2.1. Cefaleia tipo tensão

A prevalência da CTT varia de acordo com a idade, o sexo e o continente. Em ambos os sexos, atinge um pico entre 30 e 39 anos (42,3% em homens e 46,9% em mulheres) e diminui com o aumento da idade. Verifica-se um aumento em mulheres em todos os grupos de idade, gênero e educação, com uma proporção de gênero feminino em vários estudos que variam de 1,16: 1 a 3: 1 (CRYSTAL & ROBBINS, 2010).

É uma doença heterogênea e que muitas vezes é diagnosticada pela ausência de características da enxaqueca. A razão para isso é que ainda se sabe muito pouco sobre sua fisiopatologia (MONTEITH & OSHINSKY, 2009). Durante décadas, tem sido uma questão de debate se a dor é originária de tecidos miofasciais ou mecanismos centrais no cérebro. As investigações clínicas e laboratoriais para fundamentar qualquer uma dessas hipóteses foram poucas e Langemark & Olesen foram os primeiros a descrever as características clínicas desses pacientes

cronicamente afetados e demonstrar a sensibilidade pronunciada nos seus músculos pericranianos. Essa sensibilidade foi, mais tarde, demonstrada como a descoberta mais pronunciada e consistente nesses pacientes e, provavelmente, representa a ativação de nociceptores periféricos. Embora a dor clinicamente se assemelhe à dor dos tecidos miofasciais, os achados de limiares de dor mecânicos, térmicos e elétricos diminuídos, combinada com a moderna fisiologia da dor, indicam que ambos os mecanismos periféricos e centrais estão envolvidos. Acredita-se que os mecanismos miofasciais e centrais periféricos resultam em desregulação das vias de processamento da dor. Além disso, o aumento da tensão muscular, que pode inflamar os nociceptores nos músculos craniano e cervical, foi sugerido como possível mecanismo para a doença (JENSEN, 2001).

Na cefaleia tipo tensão episódica (CTTE) a maioria das crises é de intensidade leve a moderada e por isso os pacientes, geralmente, tendem a se automedicar com analgésicos (paracetamol ou ácido acetilsalicílico) ou AINE e, conseqüentemente, a efetividade tende a diminuir com o aumento da frequência da cefaleia (BENDTSEN *et al.*, 2010). Dessa forma, o UAM constitui um risco modificável para cefaleia tipo tensional crônica – CTTC – (MONTEITH & OSHINSKY, 2009). Em pacientes com CTTC, as dores são frequentemente associadas ao estresse, à ansiedade e à depressão, e os analgésicos geralmente são ineficazes devendo ser usados com cautela devido ao risco de CUAM. Outras intervenções como tratamentos não farmacológicos e farmacoterapia profilática, devem ser consideradas (BENDTSEN *et al.*, 2010).

1.2.2. Enxaqueca

Os estudos epidemiológicos apontam que a enxaqueca afeta 1 em 9 adultos no mundo. Segundo os dados do GBD, 2015, a doença é de duas a três vezes mais prevalente em mulheres do que em homens, com pico em ambos os sexos entre 30 a 39 anos de idade. No entanto, tal proporção não é consistente em todas as faixas etárias. Dados do *National Health Interview Survey* (NHIS), EUA, mostraram que meninos e meninas têm uma prevalência similar entre 1 ano até a puberdade, no

entanto, após esse período, há risco maior para as mulheres do que para os homens (VETVIK & MACGREGOR, 2017).

Entende-se que é uma doença neurovascular que envolve a ativação do sistema trigeminovascular com a principal disfunção localizada nos centros do tronco encefálico que regula os vasos vasculares. Essa ativação resulta em vasodilatação craniana mediada pela liberação de neuropeptídeos vasoativos incluindo o *calcitonin gene-related peptide* (CGRP), que parece desempenhar papel fundamental na enxaqueca (EDVINSSON; VILLALÓN; MAASSENVANDENBRINK, 2012).

As opções de tratamento agudo incluem AINE, antagonistas da dopamina, corticosteroides, opioides, dentre outros. A escolha do tratamento baseia-se nas características individuais do ataque de enxaqueca (SEMENOV, 2015).

1.3. Classes Farmacológicas

1.3.1. Analgésicos

1.3.1.1. Anti-inflamatórios não esteroides

Os AINE existem desde 400 a.C. e evoluíram bastante durante o século passado desde que Sir John Vane, farmacologista inglês, descobriu seu mecanismo de ação, mais especificamente seu papel na inibição da síntese de prostaglandinas (PGI) por meio das vias das enzimas cicloxigenase (COX) (RAHMAN & MALCOUN, 2014). Considerados uma das classes mais utilizadas no mundo, são agentes anti-inflamatórios, analgésicos e antipiréticos eficazes. Embora difiram entre si em classe química, todos inibem a síntese de PGI (FELSON, 2016).

Seu mecanismo de ação (MA) consiste em suprimir as enzimas COX-1 e COX-2 ou fator de necrose tumoral (TNF- α) e induzir a óxido nítrico sintase (iNOS). A fosfolipase A2 (PLA2) ou a fosfolipase C (PLC) catalisam a libertação de ácido araquidônico a partir de fosfolipídios de membrana, que é ainda oxigenada em PG pela ação das enzimas lipoxigenase (LOX) e COX. Ao bloquear a ação da COX, os AINE podem aliviar a inflamação, reduzindo a vasodilatação e dor, que é produzida principalmente pela prostaglandina E (PGE)₂ e prostaciclina (PGI₂). A maioria dos

AINE bloqueia a síntese de PG inibindo as enzimas COX não seletivamente. A inibição da COX também é responsável pelo dano da mucosa gastrointestinal, porque as PG também estão envolvidas em mecanismos de defesa e reparação da mucosa. Dependendo da seletividade para qualquer uma das isoformas de COX, os AINE foram divididos em categorias convencionais e COX-2 seletivas (DWIVEDI *et. al.*, 2015).

As reações adversas (RAM) mais comuns associadas aos AINE estão relacionadas a problemas no trato gastrointestinal (TGI). A dor abdominal, que ocorre em 10% a 20% dos indivíduos após alguns dias ou semanas de ingestão diária, é o sintoma usual de gastrite induzida por estes medicamentos. Do mesmo modo, o aumento do sangramento, particularmente na pele, TGI, trato geniturinário e articulações, é um efeito farmacológico direto do ácido acetilsalicílico. Em alguns pacientes, podem ocorrer reações adversas agudas na pele (urticária e angioedema, eritema multiforme, síndrome de Stevens Johnson [SSJ] ou necrólise epidérmica tóxica [NET]), trato respiratório (rinite, espasmo do cordão vocal ou ataques de asma) ou outros órgãos (nefrite, hepatite, pneumonia ou anemia). Reações sistêmicas agudas de múltiplos órgãos, como anafilaxia e reações sistêmicas crônicas, como reações medicamentosas com eosinofilia e sintomas sistêmicos também podem ser causadas por alguns AINE (KOWALSKI & STEVENSON, 2013).

1.3.1.2. Analgésicos simples

O acetaminofeno (paracetamol) tem propriedade antipirética, eficaz no alívio da dor leve à moderada. Seu mecanismo de ação baseia-se na ativação indireta de receptores canabinoides do tipo 1 (CB1), um complexo sistema de neurotransmissores relacionados a balanço energético, alterações emocionais, dor, hipertermia e hiperfagia. Já o metamizol (dipirona) é indicado no controle da dor de intensidade leve à moderada. Sua atividade analgésica, apesar de não ser completamente elucidada, é atribuída à depressão direta da atividade nociceptora; consegue diminuir o estado de hiperalgesia persistente por meio do bloqueio da entrada de cálcio e da diminuição dos níveis de adenosina 3', 5'- cíclica monofosfato (AMPC) nas terminações nervosas (QUEIROZ *et. al.*, 2013).

1.3.1.3. Analgésicos opioides

Os opioides podem ser divididos, genericamente, em quatro grupos: (1) peptídeos opioides produzidos de forma endógena de ocorrência natural (por exemplo, dinorfina e met-enkefalina); (2) alcaloides de ópio como a morfina purificada da papoula *Papaver somniferum*; (3) opioides semissintéticos (modificações na estrutura da morfina natural), tais como diacetilmorfina (heroína) e (4) derivados sintéticos com estrutura não relacionada com a morfina, que incluem as séries de fenilpiperidina (por exemplo, petidina e fentanil), séries de metadona (por exemplo, metadona e dextropropoxifeno), séries de benzomorfanos (por exemplo, pentazocina) e derivados de tebaína semissintéticos (por exemplo, etorfina e buprenorfina) (MCDONALD & LAMBERT, 2016).

Seu MA consiste na inibição da transmissão sináptica pelos peptídeos opioides que são liberados proteoliticamente de proteínas precursoras em vários locais do SNC em resposta a estímulos nocivos. Os receptores opioides são acoplados à proteína G e os efeitos dessa sinalização consistem em redução da condução de cálcio pré-sináptica, aumento da condutância pós-sináptica de potássio e redução da atividade da adenil-ciclase. A analgesia é resultado da ação no cérebro, tronco encefálico, medula espinal e nas terminações periféricas dos neurônios aferentes primários. No cérebro, os opioides alteram o humor, produzem sedação e diminuem a reação emocional à dor. No tronco encefálico, aumentam a atividade das células que fornecem inervação inibitória descendente à medula espinal; neste local, provocam também náusea e depressão respiratória. Os opioides espinais inibem a liberação das vesículas sinápticas dos aferentes primários e hiperpolarizam os neurônios pós-sinápticos. Há também evidências de que a estimulação dos receptores opioides periféricos diminui a ativação dos aferentes primários. Acredita-se que a ação nesses locais de distribuição seriada tenha um efeito sinérgico, inibindo fluxo de informação da periferia para o cérebro (GOLAN *et. al.*, 2009).

A taxa de morte por overdose de fármacos envolvendo opioides sintéticos diferentes da metadona, tais como fentanil, análogos de fentanil e tramadol,

aumentou de 0,3:100.000 em 1999 para 1,0 em 2013; 1,8 em 2014; 3,1 em 2015 e 6,2 em 2016. A taxa aumentou em média 18% ao ano de 1999 a 2006, não mudou estatisticamente de 2006 a 2013, aumentou em 88% ao ano de 2013 para 2016. Os naturais e semissintéticos, que incluem fármacos como oxicodona e hidrocodona, aumentaram de 1,0 em 1999 para 4,4 em 2016. O aumento da taxa foi em média 13% ao ano de 1999 a 2009 e 3% ao ano de 2009 a 2016. Já aqueles envolvendo metadona aumentou de 0,3 em 1999 para 1,8 em 2006, depois declinou para 1,0 em 2016 (HEDEGAARD; WARNER; MINIÑO, 2017).

1.3.2. Agonistas 5-HT1

1.3.2.1. Agonistas 5-HT1 seletivos

Durante os últimos 40 anos, o alvo para fármacos que combatem a enxaqueca seletivamente tem sido a sinalização serotoninérgica. Muito antes da descoberta do CGRP e seu papel fundamental na doença, foram descritos níveis aumentados de 5-HT e seus metabólitos na urina e plasma. Outros estudos mostraram que uma infusão intravenosa de 5-HT foi capaz de abortar ataques de enxaqueca e que fármacos antimigranosos eficientes estavam agindo sobre outros receptores 5-HT. Esse entendimento da neurotransmissão serotoninérgica levou ao desenho de fármacos que visavam os receptores 5-HT, no entanto, os receptores exatos envolvidos no alívio dos ataques de enxaqueca não foram completamente elucidados e com isso, a infusão intravenosa foi capaz de abortar as crises, mas considerando que há catorze receptores 5-HT diferentes e que todos eram ativados, numerosos efeitos colaterais foram observados. Após vários estudos utilizando agonistas e antagonistas seletivos, demonstrou-se que a ação terapêutica do 5-HT foi mediada por "receptores tipo 5-HT1" que restringiam os vasos sanguíneos cranianos possibilitando o desenvolvimento do primeiro triptano: sumatriptano. No início da década de 1990, o sumatriptano foi oficialmente introduzido no mercado e em vista da sua baixa biodisponibilidade oral e lipofilicidade, bem como do vasto potencial de mercado, logo os triptanos de "segunda geração" (zolmitriptano, naratriptano, rizatriptano, almotriptano, eletriptano, frovatriptano, donitriptano e avitriptano) foram desenvolvidos, com uma estrutura química semelhante, mas, em

geral, com maior disponibilidade oral e lipofilicidade, bem como uma meia-vida plasmática mais longa (RUBIO-BELTRÁN *et al.*, 2018).

Como descrito, a família de receptores de serotonina está atualmente agrupada em 7 subfamílias (5-HT₁ a 5-HT₇) e 14 subtipos de receptores que possuem diferentes locais anatômicos. Todos os receptores, com exceção do receptor 5-HT₃, pertencem à superfamília de 7 receptores ligados à proteína G do domínio transmembranoso. Essa família medeia os efeitos de vários fármacos altamente eficazes na enxaqueca, principalmente, ativando os receptores 5-HT_{1B}, 5-HT_{1D} e 5-HT_{1F} (DAHLÖF & VAN DEN BRINK, 2012).

Os triptanos são agonistas seletivos 5-HT com alta afinidade para 5-HT_{1B} e 5HT_{1D}. Os receptores 5HT_{1B} estão nas células musculares lisas dos vasos sanguíneos e causam vasoconstrição quando estimulados. Os 5HT_{1D} situam-se nos terminais do nervo trigeminal perivascular e no corno dorsal. Sua estimulação bloqueia a liberação de peptídeos vasoativos a partir de neurônios trigeminais e a liberação de neurotransmissores no corno dorsal que transmitem informação nociceptiva para o tálamo (PRINGSHEIM & BECKER, 2014).

1.3.2.2. Agonistas 5-HT1 não-seletivos

Em 1906, Dale demonstrou que o ergot inibia o efeito pressor da adrenalina. Stoll e Sandoz isolaram a ergotamina do ergot em 1918. Com base na crença de que a enxaqueca se devia ao aumento da atividade simpática, a ergotamina foi usada pela primeira vez no tratamento agudo da enxaqueca por Maier na Suíça em 1925. Já em 1938 Graham e Wolff demonstraram a diminuição paralela de pulsações temporais e cefaleia após a administração de ergotamina intravenosa (IV), isso inspirou a teoria vascular de Wolff: uma vasoconstrição cerebral inicial seguida de uma vasodilatação extracraniana. A dihidroergotamina (DHE) foi introduzida como agente adrenolítico em 1943. Antes da era dos triptanos, a ergotamina e a DHE tinham uso generalizado como únicos medicamentos antimigranosos específicos. A partir de 1950, a literatura mundial sobre ergotamina foi dominada por dois eventos adversos: cefaleia por uso abusivo de ergotamina e ergotismo. Consenso europeu

realizado em 2000 concluiu que a ergotamina não é um fármaco de primeira escolha. Em uma revisão americana de 2003, foi sugerido que a ergotamina pode ser considerada no tratamento de pacientes selecionados com enxaqueca de moderada a grave (TFELT-HANSEN & KOEHLER, 2008).

Considerando que tanto a ergotamina como a DHE realizam a constrição do leito vascular craniano, há uma diferença na capacidade de contrair os vasos sanguíneos periféricos. A ergotamina induz as artérias periféricas, incluindo as artérias pulmonares, cerebrais, temporais e coronárias. Em contraste, a DHE é um constritor mais potente dos vasos de capacitância venosa do que das artérias. Nos seres humanos, a pressão arterial é aumentada transitoriamente por cerca de 3 horas após as doses terapêuticas parenterais de ergotamina e DHE, o que provavelmente é causado por aumento da resistência periférica. Em contraste, um efeito constritor muito mais duradouro nas artérias periféricas (ergotamina) ou veias (DHE) é induzido. Isso é provavelmente causado por uma difusão lenta da biofase do receptor; os efeitos duram muito mais do que o esperado das concentrações plasmáticas. Assim, em geral, com base em dados de animais *in vitro*, *in vivo* e pesquisa clínica humana, tanto a ergotamina quanto a DHE têm propensão a induzir efeitos colaterais cardiovasculares potentes e duradouros, embora o perfil de efeitos colaterais da DHE seja mais favorável em comparação com o da ergotamina (DAHLÖF & VAN DEN BRINK, 2012).

Além de um modo de ação vascular, que originalmente se acreditava ser o mecanismo exclusivo de eficácia dos alcaloides de ergot, as propriedades neuronais desses compostos provavelmente também contribuem para seus efeitos clínicos. A atividade neuronal é provavelmente mediada por meio da atividade agonista nos receptores 5-HT_{1B}, 5-HT_{1D} e 5-HT_{1F} nos terminais do nervo trigeminal, resultando na inibição da liberação neuronal de peptídeos vasoativos e na prevenção da vasodilatação que acarreta na enxaqueca (DAHLÖF & VAN DEN BRINK, 2012).

1.4. Informação como prevenção da cefaleia por uso abusivo de medicamentos

A Política Nacional de Medicamentos define que o uso racional de medicamentos (URM) é: “o processo que compreende a prescrição apropriada; a disponibilidade oportuna e a preços acessíveis; a dispensação em condições adequadas; e o consumo nas doses indicadas, nos intervalos definidos e no período de tempo indicado de medicamentos eficazes, seguros e de qualidade”.

Dessa forma, segundo Diener & Limmroth (2004) a medida preventiva mais importante para evitar que pacientes com CP desenvolvam CUAM, é a instrução e vigilância adequadas. Portanto, devem ser instruídos sobre o uso dos fármacos para o tratamento agudo das crises de enxaqueca ou CTT. Para Carlsen *et al.* (2017), poucos estudos sobre a prevenção da CUAM em cooperação com farmacêuticos foram publicados, apesar do seu papel importante na promoção da saúde.

2. OBJETIVO(s)

2.1. OBJETIVO PRIMÁRIO

Este trabalho teve como objetivo primário, realizar uma revisão de literatura do tipo narrativa para identificar os estudos de prevalência de CUAM entre as classes de medicamentos mais utilizadas para abortar as crises de cefaleia. São eles: analgésicos (AINE, analgésicos simples e opioides) e agonistas 5-HT₁ seletivos (triptanos) e não seletivos (DHE e ergotamina).

2.2. OBJETIVO SECUNDÁRIO

Sugerir um algoritmo de decisão para que profissionais da saúde identifiquem a CUAM e possam orientar pacientes que estejam fazendo UAM a procurar ajuda médica especializada.

3. METODOLOGIA

Foram selecionadas 3 bases de dados: *US National Library of Medicine National Institutes of Health (PubMed)*, *Science of Direct* e *Scientific Electronic Library Online (SciELO)*, e, limitada a artigos em português, inglês e espanhol, no período de 5 anos, 2012 a 2017 e cujos assuntos foram ao encontro do objetivo deste estudo.

A pesquisa no *PubMed* foi realizada usando o *Medical Subject Headings (MeSH)* e definiu-se “*Headache Disorders, Secondary*” como o termo de busca mais abrangente para CUAM nesta base. Além disso, foram pesquisados os termos “*medication overuse headache*” e “*medication overuse headache/prevalence*” no descritor de busca avançado.

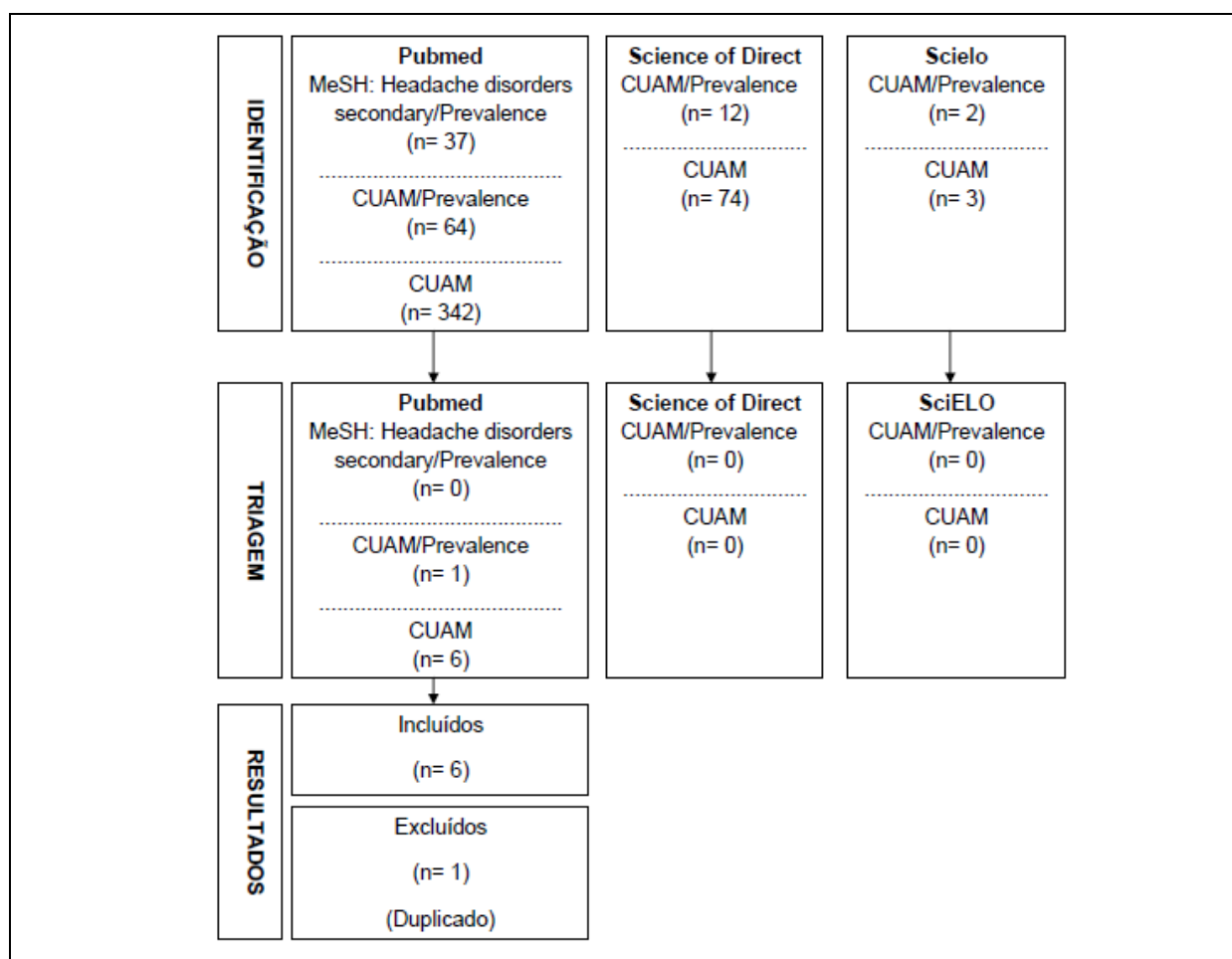
No *Science of Direct* e *SciELO* pesquisou-se “*medication overuse headache*” e “*medication overuse headache/prevalence*”. Além disso, os títulos, resumo e artigos foram revisados sistematicamente e as referências bibliográficas dos artigos incluídos foram pesquisadas para a seleção de artigos adicionais quando necessário.

Os artigos foram incluídos quando descreveram a prevalência da CUAM nas classes de medicamentos estudadas nesse trabalho e excluídos se: (a) a cefaleia não era classificada de acordo com o ICDH-2 ou ICDH-3 versão beta; (b) era um relato de caso; (c) apresentou resultados de fisiopatologia, tratamento, dentre outros.

4. RESULTADOS

No *Pubmed*, foram encontrados 37 artigos usando o *MeSH*, 64 (CUAM/*Prevalence*) e 342 (CUAM). No *Science of Direct*, a busca resultou em 12 (CUAM/*Prevalence*) e 74 (CUAM). Por fim, no *SciELO*, obteve-se 2 artigos (CUAM/*Prevalence*) e 3 (CUAM). Os artigos foram triados sistematicamente, resultando na seleção de 7 do *Pubmed* sendo 1 (CUAM/*Prevalence*) e 6 (CUAM); para o *Science of Direct* e *SciELO* não foram obtidos artigos. Dos triados, 6 foram incluídos e 1 foi excluído pois estava duplicado (figura 1).

Figura 1 - Fluxograma da metodologia de pesquisa.



Nesse sentido, seis artigos relatam a prevalência de CUAM entre as classes de medicamentos estudadas. Entre eles, dois fazem parte do *The COMOESTAS Project (Continuous Monitoring of Medication Overuse Headache in Europe and Latin America)* que tem como objetivo desenvolver um sistema inovador que permita aos pacientes com condição crônica receber tratamento contínuo e personalizado. Um dos artigos relatou a prevalência de CUAM na América Latina e Europa, abordando a Alemanha, Dinamarca, Itália, Espanha, Argentina e Chile; outro Argentina e Chile. Os 4 artigos restantes relataram a prevalência de CUAM na Lituânia, Bélgica, China e Brasil (tabela 1).

Tabela 1 - Título dos artigos pesquisados, autores, data de publicação, revista indexada e país de pesquisa.

Título do artigo	Autores (ano de publicação)	Revista	País
Clinical Characteristics and Overuse Patterns of Medication Overuse Headache: Retrospective Case-Series Study	Kluonaitis, K.; Petrauskieneb, E.; Ryliskienec, K. (2017)	Clinical Neurology and Neurosurgery	Lituânia
Medication-Overuse Headache: Protocols and Outcomes in 149 Consecutive Patients in a Tertiary Brazilian Headache Center	Krymchantows, A. V. <i>et al.</i> (2017)	Headache	Brasil
Medication Overuse Headache in Europe and Latin America: General Demographic and Clinical Characteristics, Referral Pathways and National Distribution of Painkillers in a Descriptive, Multinational, Multicenter Study	Find, N. L. <i>et al.</i> (2016)	The Journal of Headache and Pain	Europa e América Latina (Alemanha, Dinamarca, Itália, Espanha, Argentina e Chile)
Medication-Overuse Headache in China: Clinical Profile, and an Evaluation of the ICHD-3 beta Diagnostic Criteria More Common Than Expected?	Dong, Z. <i>et al.</i> (2015)	Cephalalgia	China
Clinical and Demographical Characteristics of Patients with Medication Overuse Headache in Argentina and Chile: Analysis of the Latin American Section of COMOESTAS Project	Shand, B. <i>et al.</i> (2015)	The Journal of Headache and Pain	Argentina e Chile
Self-Medication of Regular Headache: a Community Pharmacy-Based Survey	Mehuysa, E. <i>et al.</i> (2012)	European Journal of Neurology	Bélgica

Todos os artigos demonstraram maior prevalência de cefaleia em mulheres do que em homens (Tabela 2). Ainda, a enxaqueca foi a CP mais prevalente em todos os países analisados pelos estudos, com exceção da Dinamarca onde a CTT somada a enxaqueca foi predominante em 43,2% dos pacientes participantes do trabalho (Tabela 3).

Tabela 2 - Número total de participantes por estudo e porcentagem de homens e mulheres acometidos por cefaleia.

Autores	Número total de participantes	Mulheres	Homens
Kluonaitis, K.; Petrauskienė, E.; Ryliskienė, K. (2017)	87	90,8%	9,8%
Krymchantows, A. V. <i>et al.</i> (2017)	149	86,6%	13,4%
Find, N. L. <i>et al.</i> (2016)	Dinamarca: 125 Alemanha: 101 Itália: 117 Espanha: 92 Argentina: 126 Chile: 108 Europa: 435 América Latina: 234	Dinamarca: 77,6% Alemanha: 74,3% Itália: 82,1% Espanha: 80,4% Argentina: 80,2% Chile: 81,5% Europa: 78,6% América Latina: 80,8%	Dinamarca: 22,4% Alemanha: 25,7% Itália: 17,9% Espanha: 19,6% Argentina: 19,8% Chile: 18,5% Europa: 21,4% América Latina: 19,8%
Dong, Z. <i>et al.</i> (2015)	240	77,1%	22,9%
Shand, B. <i>et al.</i> (2015)	240 Chile: 110 Argentina: 130	80,4%	19,6%
Mehuysa, E. <i>et al.</i> (2012)	1205	81,6%	18,4%

Tabela 3 - Cefaleias primárias mais prevalentes nos estudos.

Autores	Enxaqueca	CTT	CS	CTT+Enxaqueca
Kluonaitis, K.; Petruskieneb, E.; Ryliskienc, K. (2017)	77%	12,6%	Não descrito	10,3%
Krymchantows, A. V. <i>et al.</i> (2017)	87,9% - ESA** 10,1% - ECA*** 2% - EC****	Não descrito	Não descrito	Não descrito
Find, N. L. <i>et al.</i> (2016)	Dinamarca:30,4% Alemanha: 80,2% Itália: 82,9% Espanha: 46,7% Argentina: 72,2% Chile: 79,6% Europa: 59,5% América Latina: 75,6%	Dinamarca:26,4% Alemanha: 2,0% Itália: 0,9% Espanha: 16,3% Argentina: 5,6% Chile: 1,9% Europa: 11,7% América Latina: 3,8%	Não descrito	Dinamarca:43,2% Alemanha: 17,8% Itália: 16,2% Espanha: 37,0% Argentina: 22,2% Chile: 18,5% Europa: 28,7% América Latina: 20,5%
Dong, Z. <i>et al.</i> (2015)	59,6%	35,4%	Não descrito	Não descrito
Shand, B. <i>et al.</i> (2015)	77,8% - ESA** 18,8% - ECA***	5,9%	Não descrito	Não descrito
Mehuysa, E. <i>et al.</i> (2012)	62,9%*	27,8%*	1,5%*	Não descrito

* Número calculado com base nos pacientes que reportaram ter um diagnóstico de cefaleia realizado por médico ** enxaqueca sem aura *** enxaqueca com aura **** enxaqueca crônica.

Find *et al.* (2016) e Kluonaitisa, Petruskieneb e Ryliskienc (2017) apontam que a média de idade dos pacientes com cefaleia está ente 30 e 55 anos. Já os dados de Mehuysa *et al.* (2012), Dong *et al.* (2015), Shand *et al.* (2015) e Krymchantowski *et al.* (2017) apontam, respectivamente, 41 a 55 anos; 48,6±10,1 anos; 38,7±11,9 anos; 37,5 anos (Tabela 4).

Observou-se um consenso em relação ao número de dias de dor de cabeça/mês relatado nos artigos. Find *et al.* (2016) apontam 25,8 dias/mês (Dinamarca); 25,1 dias/mês (Alemanha); 23,3 dias/mês (Itália); 23,6 dias/mês (Espanha); 22,1 dias/mês (Argentina); 23,0 dias/mês (Chile); 24,5 dias/mês (Europa) e 22,5 dias/mês (América Latina). Kluonaitisa, Petruskieneb e Ryliskienc (2017) 24.11 ± 6.07 dias/mês; Shand *et al.* (2015) 22,4 dias/mês; Krymchantowski *et al.* 24,8 ± 5,9 dias/ mês. O

único artigo que diferiu destes números foi Mehuysa *et al.* (2012) com 12 dias/3 meses (Tabela 4).

Tabela 4 - Média de idade (anos) dos pacientes com cefaleia e dias de cefaleia por mês ou em 3 meses.

Autores	Média de idade em anos de pacientes com cefaleia	Dias de cefaleia
Kluonaitis, K.; Petruskieneb, E.; Ryliskienec, K. (2017)	<p>< 30: Enxaqueca: 56,3%; CTT: 37,5%; Enxaqueca+CTT: 6,3%</p> <p>30-55: Enxaqueca: 83,9%; CTT: 3,6%; Enxaqueca+CTT: 12,9%</p> <p>>55: Enxaqueca: 73,3%; CTT: 20,0%; Enxaqueca+CTT: 6,7%</p> <p>(escala 19 - 82)*****</p>	24.11 ± 6.07 dias/mês
Krymchantows, A. V. <i>et al.</i> (2017)	37,5 (escala de 18-60)*****	24,8 ± 5,9 dias/mês
Find, N. L. <i>et al.</i> (2016)	<p>< 30: Europa: 18,4% América Latina: 26,1%</p> <p>30-55: Europa: 69,7% América Latina: 63,7%</p> <p>> 55: Europa: 12,0% América Latina: 9,8%</p>	<p>Dinamarca: 25,8</p> <p>Alemanha: 25,1</p> <p>Itália: 23,3</p> <p>Espanha: 23,6</p> <p>Argentina: 22,1</p> <p>Chile: 23,0</p> <p>Europa: 24,5</p> <p>América Latina: 22,5 (dias/mês)</p>
Dong, Z. <i>et al.</i> (2015)	48.6 ± 10.1	Não descrito
Shand, B. <i>et al.</i> (2015)	38,7 ± 11,9 (escala de 18-72)*****	22,4 dias/mês
Mehuysa, E. <i>et al.</i> (2012)	<p>< 25: 6,6% 25-40: 29,1% 41-55: 40%</p> <p>56-70: 17,2% >70: 7,1%</p>	12 dias/3 meses

*****Dois estudos forneceram a escala de idade estudada.

O tempo de UAM foi descrito em quatro trabalhos. Find *et al.*(2016) e Kluonaitisa, Petruskieneb e Ryliskienec (2017) mediram 3 grupos - menor que 1 ano de UAM, 1 a 5 anos de UAM e maior de 5 anos de UAM – sendo que o grupo com UAM de 1 a 5 anos foi o mais prevalente em ambos os estudos. Dong *et al.*

(2015) e Shand *et al.* (2015) obtiveram resultados semelhantes com estes estudos, tendo, respectivamente; 3,9 e 4 anos de UAM (Tabela 5).

Tabela 5 - Duração de UAM.

Autores	Duração de UAM
Kluonaitis, K.; Petrauskienė, E.; Ryliskienė, K. (2017)	<1 ano (%): 23,7 1- 5 anos (%): 56,6 >5 anos (%): 19,7
Krymchantows, A. V. <i>et al.</i> (2017)	Não descrito
Find, N. L. <i>et al.</i> (2016)	<1 ano (%): Dinamarca: 13,6; Alemanha: 21,8; Itália: 11,1; Espanha: 16,3; Argentina: 19,0; Chile: 22,2; Europa: 15,4; América Latina: 20,5 1-5 anos (%): Dinamarca: 67,2; Alemanha: 54,5; Itália: 58,1; Espanha: 57,6; Argentina: 61,9; Chile: 57,4; Europa: 59,8; América Latina: 59,8 >5 anos (%): Dinamarca: 19,2; Alemanha: 22,4; Itália: 30,8; Espanha: 26,1; Argentina: 19,0; Chile: 20,4; Europa: 24,8; América Latina: 19,7
Dong, Z. <i>et al.</i> (2015)	4 anos
Shand, B. <i>et al.</i> (2015)	3,9 anos (1-30 anos)*****
Mehuysa, E. <i>et al.</i> (2012)	Não descrito

*****Somente 1 estudo fornece a escala de tempo medida.

Dois artigos relacionam o tipo de CP com a classe de medicamento veiculada com a CUAM. Desta forma, Find *et al.*(2016) apontam que para a enxaqueca - analgésico simples na Alemanha (60,5%) e Espanha (79,1%), triptanos na Dinamarca (55,3%) e Itália (47,4%), Ergotamina na Argentina (81,3%) e Chile (62,8). Para a CTT - analgésicos simples foram predominantes na Dinamarca (81,8%), Itália (100,0%) e Espanha (86,7%); combinação de analgésicos na Alemanha (100,0%) e Ergotamina no Chile (100,0%) e Argentina (100,0%). Já a CTT somada a enxaqueca teve analgésicos simples em Alemanha (66,7%), Itália (63,2%), Espanha (79,4%), Argentina (35,7%) e Chile (55,0); Dinamarca (38,9%) (Tabela 6).

Kluonaitisa, Petrauskienė e Ryliskienė (2017) apontam que no grupo de pacientes com enxaqueca, os triptanos são os mais utilizados (41,8%) seguidos pelos analgésicos simples (38,8%), combinação de analgésicos (38,8%), ergotamina

(1,5%) e combinação de mais de uma classe farmacológica (7,5%). Já no grupo de CTT somado a enxaqueca, combinação de analgésicos (55,6%), analgésicos simples (44,4%) e combinação de mais de uma classe farmacológica (11,1%) são os mais prevalentes. Em pacientes com CTT, analgésicos simples (72,7%), combinação de analgésicos (45,5%), triptanos (9,1%) e combinação de mais de uma classe farmacológica (18,2%) (Tabela 6).

Os dados de Mehuysa *et al.* (2012) apontam que 71,7% usam analgésicos simples; 39% AINE; 36,1% combinação de analgésicos; 10,4% triptanos; 1,5% opioides e 1,9% ergotamina. Shand (2015) descrevem uma prevalência de 5,4% para triptanos; 33,9% AINE; 6,3% mais de uma classe farmacológica e 70% para ergotamina ou ergotamina com AINE ou ergotamina com cafeína (Tabela 6 – Parte 1). Já os resultados de Krymchantowski *et al.* (2017), demonstraram que 13,4% usam analgésicos simples; analgésicos combinados (cafeína: 43,6%; ergotamina: 11,4%; cafeína com ergotamina: 5,4%; triptanos: 12,7%); 43,6% triptanos; mais de uma classe farmacológica 39,5%, benzodiazepínicos 2% (Tabela 6 – Parte 2).

Quando são analisados os fármacos de cada classe, Mehuysa *et al.* (2012), indicam paracetamol (62,3%), ácido acetilsalicílico (9,4%), AINE (39,0%), combinações de analgésicos contendo codeína (5,6%), combinações de analgésicos contendo cafeína (32,9%). Além disso, o número médio de fármacos por paciente foi 2 (escala de 1 a 6) e, aproximadamente, 73% dos participantes usavam apenas medicamentos de uso agudo e 27% medicamentos de uso agudo e prescritos. Um quarto dos pacientes com diagnóstico médico de enxaqueca usavam triptanos frequentemente e apenas 12% medicações profiláticas.

Tabela 6 (parte 1) - Prevalência de CUAM por classes de medicamentos (analgésicos simples, analgésicos combinados e opioides).

Autores	Analgésicos simples	Analgésicos combinados	Opioides
Kluonaitis, K.; Petrauskienė, E.; Ryliskienė, K. (2017)	Enxaqueca: 38,8% CTT: 72,7% Enxaqueca+CTT: 44,4%	Enxaqueca: 38,8% CTT: 45,5% Enxaqueca+CTT: 55,6%	Enxaqueca: 0,0% CTT: 0,0% Enxaqueca+CTT: 0,0%
Krymchantows <i>et al.</i> (2017)	13,4%	Cafeína: 43,6%; Ergotamina: 11,4%; Cafeína+ergotamina: 5,4%; Triptanos: 12,7%	Não descrito
Find <i>et al.</i> (2016)	Enxaqueca Dinamarca:26,3%; Alemanha:60,5%; Itália:29,9%; Espanha:79,1%; Argentina:26,4%; Chile:34,9% Europa:47,1% América Latina:30,5% CTT Dinamarca:81,8%; Alemanha:50,0%; Itália:100,0%; Espanha:86,7%; Argentina:42,9%; Chile:0,0%; Europa:82,4%; América Latina:33,3% Enxaqueca+CTT Dinamarca:38,9%; Alemanha:66,7%; Itália:63,2%; Espanha:79,4%; Argentina:35,7%; Chile:55,0%; Europa: 57,6%; América Latina:43,8%	Enxaqueca Dinamarca:18,4%; Alemanha:21,0%; Itália:21,6%; Espanha:4,7%; Argentina:3,3%; Chile:62,8%; Europa:18,1%; América Latina:32,2% CTT Dinamarca:36,4%; Alemanha:100,0%; Itália:0,0%; Espanha:13,3%; Argentina:0,0%; Chile:50,0%; Europa:31,4%; América Latina:11,1% Enxaqueca+CTT Dinamarca:51,9%; Alemanha:22,2%; Itália:21,1%; Espanha:11,8%; Argentina:3,6%; Chile:45,0%; Europa:32,0%; América Latina: 20,8%	Enxaqueca Dinamarca:5,3%; Alemanha:6,2%; Itália:0,0%; Espanha: 0,0%; Argentina:0,0%; Chile:0,0% Europa:2,7% América Latina: 0,0% CTT Dinamarca:3,0%; Alemanha:0,0%; Itália:0,0%; Espanha: 0,0%; Argentina:0,0%; Chile: 0,0%; Europa:2,0%; América Latina:0,0% Enxaqueca+CTT Dinamarca:3,7%; Alemanha:0,0%; Itália:0,0%; Espanha:0,0%; Argentina:0,0%; Chile:0,0%; Europa:1,6%; América Latina:0,0%
Dong <i>et al.</i> (2015)	6,7%	60,8%	Não descrito
Shand, <i>et al.</i> (2015)	Não descrito	Não descrito	Não descrito
Mehuysa <i>et al.</i> (2012)	71,7%	36,1%	1,5%

Tabela 6 (parte 2) - prevalência de CUAM por classes de medicamentos (triptanos, ergotamina, AINE e mais de uma classe farmacológica).

Autores	Triptanos	Ergotamina	AINE	Mais de uma classe farmacológica
Kluonaitis, K.; Petruskieneb, E.; Ryliskienc, K. (2017)	Enxaqueca: 41,8% CTT: 9,1% Enxaqueca+CTT: 0,0%	Enxaqueca: 1,5% CTT: 0,0% Enxaqueca+CTT: 0,0%	Não descrito	Enxaqueca: 7,5% CTT: 18,2% Enxaqueca+CTT: 11,1%
Krymchantowst <i>et. al.</i> (2017)	43,6%	Não descrito	Não descrito	39,5%
Find, <i>et al.</i> (2016)	Enxaqueca Dinamarca:55,3%; Alemanha:37,0%; Itália:47,4%; Espanha:16,3%; Argentina:4,4%; Chile:8,1%; Europa:40,2%; América Latina:6,2% CTT Dinamarca:0,0%; Alemanha:0,0%; Itália:0,0%; Espanha:0,0%; Argentina:0,0%; Chile: 0,0%; Europa:2,0%; América Latina:0,0% Enxaqueca+CTT Dinamarca:33,3%; Alemanha:22,2%; Itália:15,8%; Espanha:11,8%; Argentina:3,6%; Chile:5,0%; Europa 23,2%; América Latina:4,2%	Enxaqueca Dinamarca:5,3%; Alemanha:1,2%; Itália:4,1%; Espanha:2,3%; Argentina:81,3%; Chile:62,8%; Europa:3,1%; América Latina:72,3% CTT Dinamarca:0,0%; Alemanha:0,0%; Itália:0,0%; Espanha:6,7%; Argentina:100,0%; Chile:100,0%; Europa:2,0%; América Latina:100,0% Enxaqueca+CTT Dinamarca:3,7%; Alemanha:0,0%; Itália:0,0%; Espanha:14,7%; Argentina:14,3%; Chile:40,0%; Europa:5,6%; América Latina:66,7%	Não descrito	Enxaqueca Dinamarca:5,3%; Alemanha:2,5%; Itália:3,1%; Espanha:4,7%; Argentina:0,0%; Chile:1,2%; Europa:3,5%; América Latina:0,6% CTT Dinamarca:3,0%; Alemanha:0,0%; Itália:0,0%; Espanha: 0,0%; Argentina:0,0%; Chile:0,0%; Europa:2,0%; América Latina:0,0% Enxaqueca+CTT Dinamarca:1,9%; Alemanha:0,0%; Itália:10,5%; Espanha:2,9%; Argentina:0,0%; Chile: 0,0%; Europa:3,2%; América Latina 0,0%
Dong <i>et al.</i> (2015)	Não descrito	Não descrito	Não descrito	22,5%
Shand <i>et al.</i> (2015)	5,4%	AINE; cafeína 70%	33,9%	6,3%
Mehuysa <i>et al.</i> (2012)	10,4%	1,9%	39,9%	Não descrito

Kluonaitisa, Petrauskieneb e Ryliskienc (2017), descreveram os medicamentos mais usados em pacientes com CUAM tendo enxaqueca como CP. (a) analgésicos simples mais usados em pacientes: ibuprofeno (20,9%), naproxeno (13,4%), acetaminofeno (11,9%), nimesulide (10,5%), diclofenaco (7,5%), dexcetoprofeno (7,5%), ceterolac (6%), ácido acetilsalicílico(6%), metamizol (3%), etoricoxibe (1,5%), meloxicam (1,5%), indometacina (1,5%); (b) triptanos: sumatriptano (38,8%), zolmitriptano (10,5%), naratriptano (7,5%), flovatriptano (6%), rizatriptano (1,5%); (c) analgésicos combinados: cafeína+analgésicos simples (35,8%), codeína+analgésicos simples (4,5%), cafeína+codeína+analgésicos simples (13,4%), cafeína+codeína+fenobarbital+analgésicos simples (3%).

No estudo de Dong *et al.* (2015), os fármacos não foram divididos por classes farmacológicas. Os autores concluíram que a maioria dos pacientes (60,8%) usam analgésicos combinados, principalmente, aminoprina + fenacetina + fenobarbital + cafeína; enquanto (22,5%) utilizaram dois ou mais tipos de analgésicos. Os componentes específicos mais usados em excesso foram a cafeína (89,9%), aminopirina (70%), fenacetina (53,9%) e fenobarbital (48,8%). Os menos frequentemente foram o ácido acetilsalicílico (13,4%), acetaminofeno (12,4%), antipirina (6,9%), ibuprofeno (6,5%) e maleato de clorfenamina (4,1%). Também observaram que o uso abusivo de antitérmicos era comum (15,7%). Não observaram uso abusivo de ergotamina ou triptanos.

5. DISCUSSÃO

Em todos os estudos incluídos neste trabalho, tal como demonstrado por Westergaard (2016), a prevalência de CUAM foi maior nas mulheres do que nos homens; não foram encontrados artigos realizados no Irã para o período estudado. Os dados obtidos também confirmaram a média de idade destes pacientes, 30 a 55 anos, sendo que o estudo de Krymchantowski *et al.* (2017) pode ter deslocado a média de idade para baixo devido a sua escala de idade ter sido realizada entre 18 e 60 anos, enquanto Kluonaitisa, Petrauskieneb e Ryliskienc (2017) e Shand *et al.* (2015) utilizaram, respectivamente, 19 a 82 anos e 18 a 72 anos. Os outros artigos não apontaram a faixa de estudo.

Como descrito por Diener *et al.* (2016), a enxaqueca foi a CP subjacente mais comum nos pacientes com CUAM abordados pelos estudos. Find *et al.* (2016) foi o único estudo a apresentar um resultado diferente daquele com maior prevalência de CUAM somada a enxaqueca, na Dinamarca.

Os números de dias de dor de cabeça, por mês, relacionados em 5 artigos vieram ao encontro do ICHD. Ao observar os dados de Mehuysa *et al.* (2012) nota-se que, apesar dos autores definirem na metodologia que os pacientes seriam selecionados com base no ICHD-II, tal critério estava em desacordo com este resultado. Isso pode ter ocorrido, porque a média do número de dias de dor de cabeça foi realizada para o período de 3 meses, além disso, os autores utilizaram escalas amplas para incluir cada grupo de pacientes (exemplo: 3 a 14 dias; 15 a 29 dias, etc.).

Segundo Diener & Limmroth (2004) o uso de fármacos que levam ao desenvolvimento de CUAM varia substancialmente de país para país e é influenciado por fatores culturais. Em muitos pacientes, é difícil identificar uma única substância causal, porque 90% dos pacientes tomam mais de um composto por vez e cada componente pode causar cefaleia. Isto foi mostrado mesmo para substâncias como ácido acetilsalicílico e paracetamol.

Os dados de Mehuysa *et al.* (2012) vão de encontro com Grande *et al.* (2010). Os autores avaliaram 109 participantes da Noruega com CC e CUAM e chegaram à conclusão que os analgésicos simples representaram 73%; analgésicos combinados 19%; triptanos 6% e combinação de mais de uma classe farmacológica 1%.

Em contraste, Relja *et al.* (2004) demonstraram que os analgésicos combinados foram mais prevalentes do que os simples. Os autores avaliaram 114 pacientes admitidos na unidade hospitalar do Centro de Cefaleia, Departamento de Medicina Clínica e Neurologia da Universidade de Triest, com o diagnóstico de cefaleia no período de janeiro de 1997 a dezembro de 2001. No momento da admissão, os medicamentos utilizados em excesso, diariamente, incluíam analgésicos combinados com barbitúricos ou outras substâncias em 39,5% dos pacientes (21,9%

por via oral, 17,6% por via retal; ácido acetilsalicílico ou uma dose equivalente de outros analgésicos simples em 38,6% dos pacientes; triptanos em 11,4% dos pacientes e ergotamina isoladamente ou em combinação em 10,5% dos pacientes (3,5% por administração oral, 7% por administração retal).

Os resultados de Shand *et al.* (2015) e Find *et al.* (2016) estão relacionados em dizer que na Argentina e Chile há uma alta prevalência de CUAM desencadeada por ergotamina.

Propor um algoritmo de informação para que profissionais de saúde identifiquem a CUAM e possam orientar os pacientes a procurar ajuda médica especializada, envolve em primeiro lugar o olhar crítico e humano para compreender os motivos que levam determinada pessoa a fazer UAM. Em segundo lugar, tais profissionais devem estar aptos a identificar pessoas em risco de CUAM ou que já desenvolveram esse tipo de cefaleia. Nesse sentido, cabe o treinamento e educação continuada.

Assim sendo, com base na pesquisa realizada, foi formulado um algoritmo que segue o seguinte fluxo de informação: (1) questionar se o paciente apresenta CP e qual o tipo (“você tem dores de cabeça?” “sabe o tipo? Por exemplo, enxaqueca ou tensão.”). Este critério foi estabelecido como o primeiro, pois de acordo com o ICHD versão beta, para ter CUAM deve-se ter uma CP; (2) perguntar para a pessoa sobre o uso agudo de medicamentos para cefaleia e dar exemplos, visto que muitos acham tal uso normal e não associam com a CUAM (“você toma ou tomou analgésicos?”); (3) indagar se o uso é realizado com orientação médica. Neste ponto caso o paciente diga que “não” é interessante perguntar sobre a origem da informação para o uso do medicamento em questão (“quem te informou sobre o uso deste medicamento para aliviar dor de cabeça?”); (4) perguntar sobre o número de dias de cefaleia na semana. Segundo o ICHD versão beta existem variações no número de dias de cefaleia provocado pelas classes de medicamentos (10 ou mais, ou 15 ou mais dias por mês). Como este algoritmo não tem finalidade de diagnóstico, mas de encaminhamento médico, para facilitar o entendimento será adotado o menor número de dias que uma classe de medicamentos pode causar CUAM, ou seja, 10. Além disso, a pergunta será feita em semana e não em 15 dias

para facilitar a recordação do paciente e evitar erros; (5) indagar o número de comprimidos utilizados no dia. Aqui o profissional deve-se atentar a outras formas farmacêuticas que também são usadas. Preferiu-se usar a escala de dias pela facilidade de entendimento do paciente; (6) perguntar se há melhora, e caso isso não aconteça, qual a intensidade da dor; (7) questionar o motivo do UAM; (8) orientar o paciente sobre o UAM e encaminhar ao neurologista para atendimento médico especializado. Foram definidos intervalos curtos na elaboração das perguntas para que o paciente recorde dos fatos com mais facilidade e dê informações precisas (anexo A).

6. CONCLUSÃO

Considerando o exposto, fica claro que a CUAM é um problema de saúde pública global. Acarreta prejuízo na qualidade de vida do paciente por meio da perda de dias de trabalho, faltas escolares, afastamento dos familiares e amigos, dentre outros. Ressalte-se ainda, o impacto econômico gerado na vida destes pacientes e para o sistema de saúde público e privado; além da economia de uma forma geral já que a doença afeta, diretamente, em faltas médicas e funcionários afastados de suas funções.

Observou-se que apesar da CUAM estar entre as vinte doenças mais debilitantes do mundo, segundo o GBD, apenas seis estudos tratam da sua prevalência dentre as classes mais utilizadas para cefaleia no período estudado. Tal fato chama a atenção para a necessidade de maior ênfase e pesquisas no assunto já que os estudos de prevalência dão uma visão das classes de fármacos mais utilizados e, assim, possibilitam o desenvolvimento de ações de promoções a saúde.

Os artigos avaliados não denotaram uma homogeneidade quanto às classes de medicamentos mais utilizadas. Houve uma variação de acordo com os países estudados e cefaleia primária subjacente.

Chama a atenção que no Chile e Argentina, a CUAM foi desencadeada por ergotamina em ambos os artigos estudados. Tal fato vai ao sentido contrário dos outros países nos estudos em que a ergotamina praticamente não foi utilizada.

O algoritmo proposto levou em consideração todos os aspectos pesquisados e, principalmente, as dificuldades enfrentadas por tais pacientes tentando, dessa forma, ser o mais simples e eficaz para que os profissionais identifiquem e os encaminhem a um serviço especializado.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ABRAMS, B. M. Medication Overuse Headaches. **Medical Clinics of North America**, v. 97, n.2, p. 337-352, 2013.
2. ALEKSENKO, D.; SÁNCHEZ-MANSO, J. C. **Headache, Medication Overuse.** Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470171/>>. Acesso em: 03 janeiro 2017.
3. ARCURI, S. M.; MCGUIRE, P. K. Ressonância Magnética Funcional e Sua Contribuição para o Estudo da Cognição em Esquizofrenia. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, v. 23, supl I, p. 38-41, 2001.
4. BENDTSEN, L. *et al.* EFNS Guideline on The Treatment of Tension-Type Headache – Report of an EFNS Task Force. **European Journal of Neurology**, v. 17, p. 1318-1325, 2010.
5. BRASIL. Política Nacional de Medicamentos. Brasília, DF, Portaria n.º 3.916, out. 1998. Disponível em: <http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/politica_medicamentos.pdf>. Acesso em: 28 março 2018.
6. CARLSEN, L. N. *et al.* Complete Detoxification is the Most Effective Treatment of Medication Overuse Headache: A Randomized Controlled Open-Label Trial. **Cephalalgia**, v. 0 n. 0 p. 1–12, 2017.
7. CARLSEN, L. N. *et al.* National Awareness Campaign to Prevent Medication-Overuse Headache in Denmark. **Cephalalgia**. v. 0 n. 0 p. 1–10, 2017.
8. CHEN, Z. *et al.* Altered Functional Connectivity Architecture of the Brain in Medication Overuse Headache Using Resting State fMRI. **The Journal of Headache and Pain**, v. 18, n. 1 p. 25, 2017.
9. CHIAPPEDI, M.; BALOTTIN, U. Medication Overuse Headache in Children and Adolescents. **Current Pain Headache Reports**, v. 18 p. 404-406, 2014.

10. CLASSIFICAÇÃO INTERNACIONAL DE CEFALÉIAS, 3ª EDIÇÃO, VERSÃO BETA. Disponível em: <<http://www.ihs-headache.org/ichd-guidelines>> Acesso em: 19 de fevereiro de 2017.
11. CLASSIFICAÇÃO INTERNACIONAL DE CEFALÉIAS, 2ª EDIÇÃO. Disponível em: <<http://www.ihs-headache.org/ichd-guidelines>> Acesso em: 19 de fevereiro de 2017.
12. CRYSTAL, S. C.; ROBBINS, M. S. Epidemiology of Tension-Type Headache. **Current Pain Headache Reports**, v. 14 p. 449–454, 2010.
13. DAHLÖF, C.; VAN DEN BRINK, A. M. Dihydroergotamine, Ergotamine, Methysergide and Sumatriptan – Basic Science in Relation to Migraine Treatment. **Headache Journal**, v. 52, n. 4, p. 707–714, 2012.
14. DIENER, H. C. et al. Medication-Overuse Headache: Risk Factors, Pathophysiology and Management. **Nature Reviews Neurology**, v. 12, p. 575-583, 2016.
15. DIENER, H. C.; LIMMROTH, V. Medication-Overuse Headache: A Worldwide Problem. **Lancet Neurology**, v. 3, p. 475–83, 2004.
16. DONG, Z. *et al.* Medication-Overuse Headache in China: Clinical profile, and an Evaluation of the ICHD-3 beta Diagnostic Criteria. **Cephalalgia**, v. 35, n. 8, p. 644-651, 2015.
17. DWIVEDI, A. K. *et al.* Molecular Basis for Nonspecificity of Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAIDs). **Drug Discovery Today**, v. 20, n. 7, p. 63-873, 2015.
18. EDVINSSON, L.; VILLALÓN, C. M.; MAASSENVANDENBRINK, A. Basic Mechanisms of Migraine and its Acute Treatment. **Pharmacology & Therapeutics**. v. 36, p. 319–333, 2012
19. FELSON, D. T. Safety of Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs. **The new England Journal of Medicine**, v. 375, n. 26 p. 2595-2596, 2016.
20. FIND, N. L. *et al.* Medication Overuse Headache in Europe and Latin America: General Demographic and Clinical Characteristics, Referral Pathways and National Distribution of Painkillers in a Descriptive, Multinational, Multicenter Study. **The Journal of Headache and Pain**, p. 17:20, 2016.

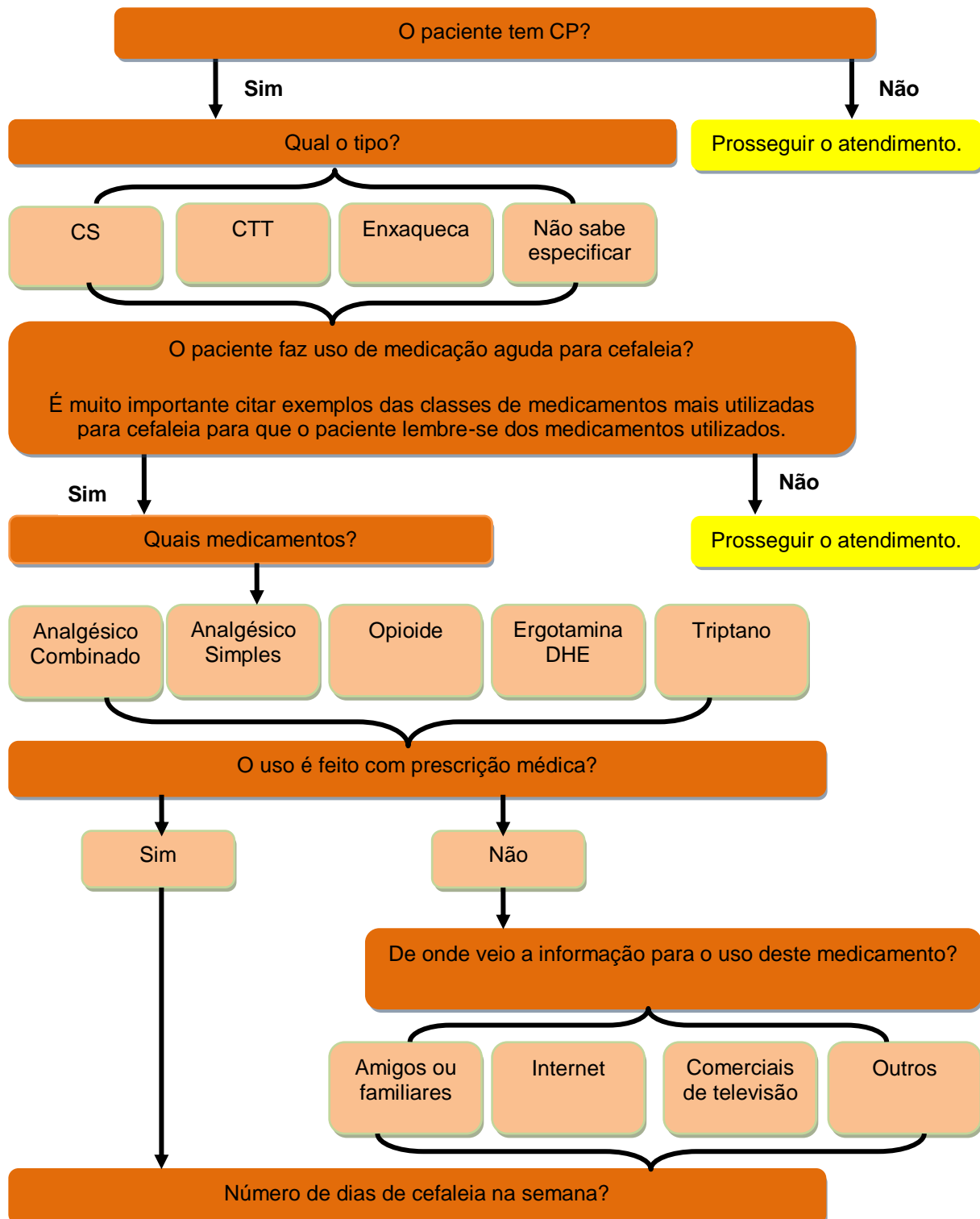
21. GLOBAL BURDEN OF DISEASE. Disponível em: <<http://www.healthdata.org/gbd/about>>. Acesso em: 21 maio 2017.
22. GOLAN, D. E. *et al.* Princípios de Farmacologia: A Base Fisiopatológica da Farmacoterapia. 2. edição. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2009.
23. HEDEGAARD, H.; WARNER, M. MINIÑO, A. M. Drug Overdose Deaths in the United States, 1999–2016. **NCHS Data Brief**, p. 294, 2017.
24. JENSEN, R. Mechanisms of Tension-Type Headache. **Cephalgia**, v. 21 p. 786-789, 2001
25. KLUONAITIS, K.; PETRAUSKIENE, E.; RYLISKIENE, K. Clinical Characteristics and Overuse Patterns of Medication Overuse Headache: Retrospective Case-Series Study. **Clinical Neurology and Neurosurgery**, v. 163, p. 124-127, 2017.
26. KOWALSKI, M. L.; STEVENSON, D. D. Classification of Reactions to Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs. **Immunology and Allergy Clinics of North America**, v. 33, n. 2, p. 135-145, 2013.
27. KRYMCHANTOWSKI, A. V. *et al.* Medication-Overuse Headache: Protocols and Outcomes in 149 Consecutive Patients in a Tertiary Brazilian Headache Center. **Headache**, v. 57, p. 87-96, 2017.
28. MCDONALD, J.; LAMBERT, D. G. Opioid Mechanisms and Opioid Drugs. **Anaesthesia & Intensive Care Medicine**, v. 17, n. 9, p. 464-468, 2016.
29. MEHUYS, E. *et al.* Self-Medication of Regular Headache: a Community Pharmacy-Based Survey. **European Journal of Neurology**, v. 19, p. 1093-1099, 2012.
30. MEYER, M. *et al.* Brain Structural Investigation and Hippocampal Tractography in Medication Overuse Headache: A Native Space Analysis. **Behavioral and Brain Functions**, p.13: 6, 2017.
31. MONTEITH, T. S.; OSHINSKY, M. L. Tension-Type Headache with Medication Overuse: Pathophysiology and Clinical Implications. **Current Pain Headache Reports**, v. 13, n. 6 p. 463–469, 2009.
32. MUNKSGAARD, S. B.; JENSEN, R. H. Medication Overuse Headache. **Headache Currents Clinical Review**, v. 54, n. 7, p. 1251–1257, 2014.

33. NEGRO, A. *et. al.* A Critical Evaluation on MOH Current Treatments. *Current Treatment Options in Neurology*, p. 19: 32, 2017.
34. National Institute on Drug Abuse. Disponível em: <<https://www.drugabuse.gov/drugs-abuse/opioids>>. Acesso em: 17 de janeiro de 2018.
35. PERES, M. Disponível em: <<https://cefaleias.com.br/cefaleia-em-salvas>>. Acesso em: 27 março 2018.
36. PIAZZA, F. *et al.* Medication Overuse Headache in School-Aged Children: More Common Than Expected? **Headache**, v. 52, p. 1506-1510, 2012.
37. PORTUGUESE HEADACHE SOCIETY. Disponível em: <http://www.cefaleias-spc.com/?page_id=93>. Acesso em: 07 maio 2017.
38. PRINGSHEIM, T.; BECKER, W. J. Triptans for Symptomatic Treatment of Migraine Headache. **The British Medical Journal**, p. 348:2285, 2014.
39. QUEIROZ, T. P. *et. al.* Dipirona versus Paracetamol no Controle da Dor Pós-Operatória. **Revista Odontologia UNESP**, v. 42, n. 2, p. 78-82, 2013.
40. RAVISHANKAR, K. Medication overuse headache (MOH) - The Controversies and the Consensus. **Journal of the Neurological Sciences**, v. 38, n. 15, p. 14, 2017.
41. RUBIO-BELTRÁN, E. *et. al.* Is Selective 5-HT_{1F} Receptor Agonism an Entity Apart From That of the Triptans in Antimigraine Therapy?. **Pharmacology & Therapeutics**, 2018.
42. SEMENOV, I. A. Migraine headaches. **Disease-a-Month**, v. 6, p. 218–222, 2015.
43. SHAND, B. *et al.* Clinical and Demographical Characteristics of Patients with Medication Overuse Headache in Argentina and Chile: Analysis of the Latin American Section of COMOESTAS Project. **The Journal of Headache and Pain**, p. 16:83, 2015.
44. SILVA, A. N. D; LAKE III, A. E. Clinical Aspects of Medication Overuse Headaches. **Headache Currents - Clinical Review**, p. 2011-2017, 2014.

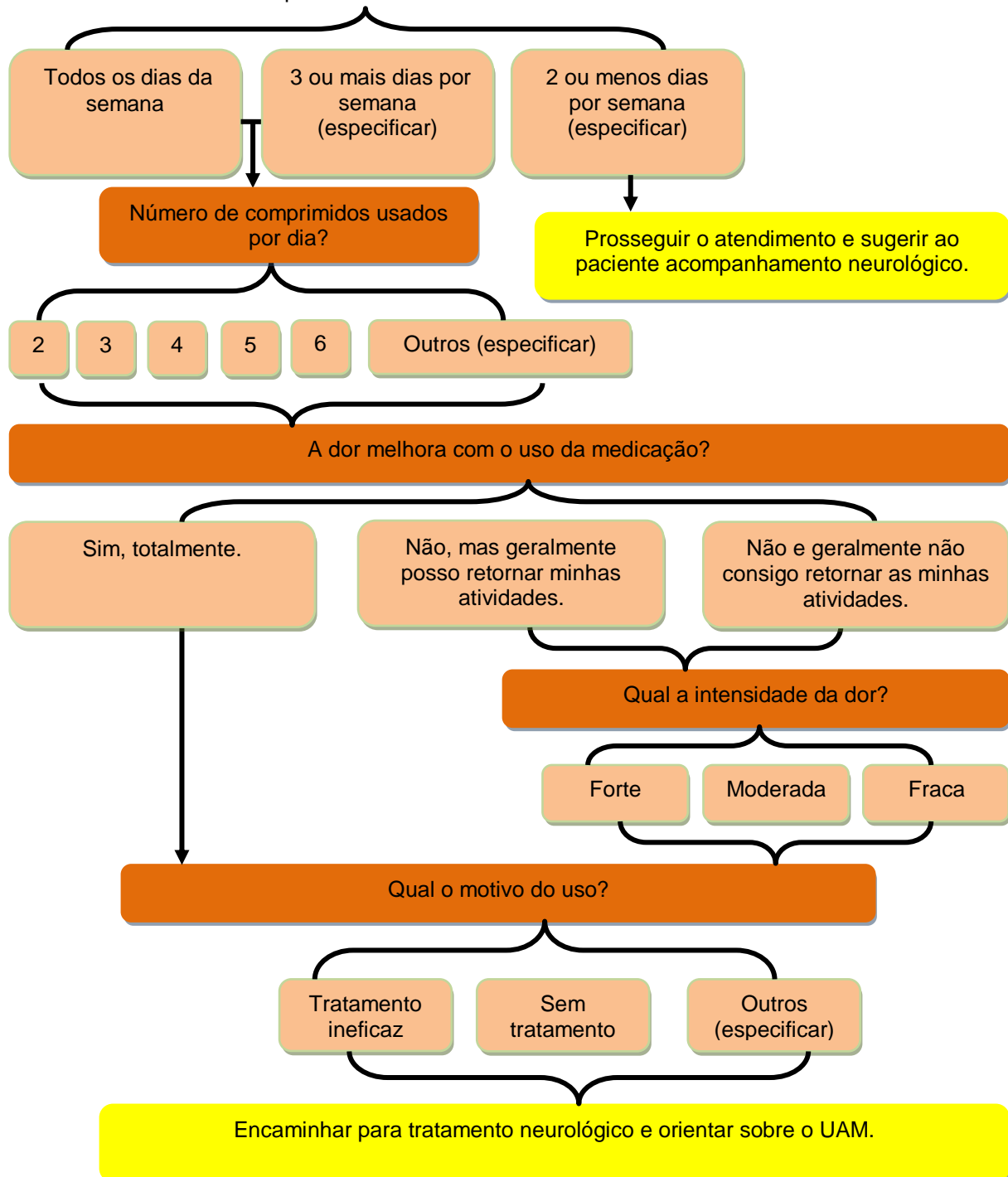
45. STEINER, T. J.; STOVNER, L. J.; VOS, T. GBD 2015: Migraine is the Third Cause of Disability in Under 50s. **The Journal of Headache and Pain**, p. 17: 104, 2016.
46. STONE, M. T.; WEED, V.; KULICH, R. J. Opioid Treatment of Migraine: Risk Factors and Behavioral Issues. **Current Pain Headache Reports**, p. 20:51, 2016.
47. Tfelt-Hansen, P. C.; Koehler, P. J. History of the Use of Ergotamine and Dihydroergotamine in Migraine From 1906 and Onward. **Cephalalgia**, v. 28, p. 877-886, 2008.
48. VETVIK, K. G.; Macgregor, E. A. Sex Differences in the Epidemiology, Clinical Features, and Pathophysiology of Migraine. **Lancet Neurology**, v. 16, p. 76–87, 2017.
49. WESTERGAARD, M. L. *et al.* Definitions of Medication-Overuse Headache in Population-Based Studies and their Implications on Prevalence Estimates: A systematic Review. **Cephalalgia**, v. 34, n.6 p. 409–425, 2014.
50. WESTERGAARD, M. L. *et al.* Medication-overuse Headache: A Perspective Review. **Therapeutic Advances in Drug Safety**, v. 7, n. 4, p. 147–158, 2016.
51. WESTERGAARD, M. L. *et al.* Prevalence of Chronic Headache with and without Medication Overuse: Associations with Socioeconomic Position and Physical and Mental Health Status. **Pain**, v. 155, p. 2005–2013, 2014.
52. WORLD HEALTH ORGANIZATION. Disponível em: <<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs277/en/>>. Acesso em: 07 maio 2017.
53. ZIDVERC-TRAJKOVIC J. J. *et al.* Long-Term Predictors of Remission in Patients Treated for Medication-Overuse Headache at a Specialized Headache Center: a Prospective Cohort Study. **Cephalalgia**, v. 0, n. 0 p. 1–9, 2016.

ANEXO A

Anexo – Algoritmo de decisão para identificação de pacientes com CUAM e encaminhamento médico especializado.



Anexo A (continuação) – Algoritmo de decisão para identificação de pacientes com CUAM e encaminhamento médico especializado.



ANEXO B

Caroline Oliveira 11 de abril de 2018

Data e assinatura do aluno(a)

11 de abril de 2018. 

Data e assinatura do orientador(a)