

# O uso de antidepressivos tricíclicos no tratamento de enxaquecas: uma abordagem literária

The use of tricyclic antidepressants in treatment of migraines: a literary approach

El uso de antidepresivos tricíclicos en el tratamiento de las migrañas: una aproximación literária

Recebido: 01/05/2023 | Revisado: 20/05/2023 | Aceitado: 23/05/2023 | Publicado: 28/05/2023

**Karen Araújo Nogueira<sup>1</sup>**

ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-8068-9501>  
Faculdade Tecnológica de Teresina, Brasil  
E-mail. karennogueira47@gmail.com

**Maria do Socorro Santos Silva<sup>1</sup>**

ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-1070-2534>  
Faculdade Tecnológica de Teresina, Brasil  
E-mail. drogariasantaluzia22@hotmail.com

**Kelly Beatriz Vieira de Oliveira<sup>2</sup>**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5803-8675>  
Faculdade Tecnológica de Teresina, Brasil  
E-mail. vieira.beatriz.kelly@hotmail.com

## Resumo

O estudo aborda a contribuição significativa para a análise do tratamento farmacológico da enxaqueca que se trata de uma desordem neurovascular que consiste em reações neuromusculares anormais em indivíduos geneticamente vulneráveis que pode ser tratada com o uso de antidepressivos tricíclicos, o objeto do presente estudo. O estudo trata-se de uma revisão integrativa de literatura, com abordagem qualitativa. Foi efetuado entre novembro de 2022 a março de 2023 o levantamento bibliográfico por meio da plataforma da Biblioteca Virtual de Saúde (BVS) a consulta de artigos nas seguintes bases de dados: BDNF, LILACS e Pubmed. Os resultados apontaram o uso de antidepressivos tricíclicos no tratamento de enxaquecas de acordo com os tipos de crises, considerando o potencial de dor para o seu respectivo controle farmacológico. Através do estudo constatou-se que o uso de antidepressivos tricíclicos no tratamento de enxaquecas deve ter o uso criterioso no tratamento agudo e a eliminação de fatores de risco para dores de cabeça, que podem compartilhar clara e significativamente a dor causada em muitos pacientes, mas, pode ser citado a existência de outros medicamentos tem se mostrado eficaz no tratamento de dores de cabeça com os antidepressivos entre outros.

**Palavras-chave:** Transtornos de enxaqueca; Antidepressivos tricíclicos; Tratamento de enxaqueca.

## Abstract

The study addresses the significant contribution to the analysis of the pharmacological treatment of migraine, which is a neurovascular disorder consisting of abnormal neuromuscular reactions in genetically vulnerable individuals that can be treated with the use of tricyclic antidepressants, the object of the present study. The study is an integrative literature review with a qualitative approach. Between November 2022 and March 2023, the bibliographic survey was carried out through the Virtual Health Library (VHL) platform, the consultation of articles in the following databases: BDNF, LILACS and Pubmed. The results indicated the use of tricyclic antidepressants in the treatment of migraines according to the types of crises, considering the potential of pain for their respective pharmacological control. Through the study it was found that the use of tricyclic antidepressants in the treatment of migraines should have judicious use in acute treatment and the elimination of risk factors for headaches, which can clearly and significantly share the pain caused in many patients, but, it can be cited the existence of other drugs has been shown to be effective in the treatment of headaches with antidepressants among others.

**Keywords:** Migraine disorders; Tricyclic antidepressants; Migraine treatment.

## Resumen

El estudio aborda la contribución significativa al análisis del tratamiento farmacológico de la migraña, que es un trastorno neurovascular que consiste en reacciones neuromusculares anormales en individuos genéticamente vulnerables que pueden ser tratados con el uso de antidepresivos tricíclicos, objeto del presente estudio. El estudio es

---

<sup>1</sup> Bacharel em Farmácia pela Faculdade Tecnológica de Teresina – CET, Brasil

<sup>2</sup> Graduação em Biomedicina pela Universidade Federal do Piauí - UFPI. Especialização em Citologia Clínica - UNITER. Mestre em Farmacologia - UFPI. Docente do curso de Farmácia na Faculdade Tecnológica de Teresina – CET, Brasil

una revisión integradora de la literatura con un enfoque cualitativo. Entre noviembre de 2022 y marzo de 2023, se realizó la encuesta bibliográfica a través de la plataforma Biblioteca Virtual en Salud (BVS), la consulta de artículos en las siguientes bases de datos: BDNF, LILACS y Pubmed. Los resultados indicaron el uso de antidepresivos tricíclicos en el tratamiento de las migrañas según los tipos de crisis, considerando el potencial del dolor para su respectivo control farmacológico. A través del estudio se encontró que el uso de antidepresivos tricíclicos en el tratamiento de las migrañas debe tener un uso juicioso en el tratamiento agudo y la eliminación de los factores de riesgo para los dolores de cabeza, que pueden compartir clara y significativamente el dolor causado en muchos pacientes, pero, se puede citar la existencia de otros medicamentos que han demostrado ser efectivos en el tratamiento de dolores de cabeza con antidepresivos entre otros.

**Palabras clave:** Trastornos de migraña; Antidepresivos tricíclicos; Tratamiento de la migraña.

## 1. Introdução

A enxaqueca é definida como uma desordem neurovascular que consiste em reações neuromusculares anormais em indivíduos geneticamente vulneráveis, que se manifesta recorrentemente como crises de cefaleia primária e outros sintomas que geralmente dependem do fator que desencadeou o episódio (Corrêa & Zanella, 2018). Fatores endógenos (genética) e exógenos (ambiente) são responsáveis pela deflagração das crises. Sendo a caracterização da genética ainda bastante imprecisa por ser multifatorial. Os fatores ambientais podem ser caracterizados como causados por problemas emocionais, modificação do ciclo vigília-sono, ingestão de bebidas alcoólicas, ingestão de determinados alimentos, exposição a estímulos luminosos, jejuns intermitentes e outros (Mendonça, et al., 2022).

O estresse e a dor estão entre os fatores que mais aborrecem, debilitam e invalidam o ser humano para o cumprimento do trabalho, para viver com qualidade e para o usufruto da felicidade causando um impacto significativo na produtividade, levando o indivíduo a faltas frequentes no trabalho e conseqüente a isso o impacto na qualidade de vida (QV) sendo considerado um problema de Saúde Pública com implicações profissionais, econômicas e pessoais (Domingues, et al., 2020). Segundo o Ministério da Saúde, cerca de 15% por cento da população brasileira sofre de enxaqueca, um tipo de dor de cabeça forte que costuma aparecer associada a outros sintomas que causam bastante incômodo e afetam diretamente a qualidade de vida (Silva, et al., 2019).

Sendo assim, o diagnóstico da enxaqueca é nomeado em duas modalidades, agudo ou preventivo. Alguns pacientes necessitam das duas modalidades de tratamento. O tratamento agudo é usado para alívio das dores e sintomas correlacionados à enxaqueca e devem ser usados de duas à três vezes na semana. Os tratamentos preventivos são importantes na atenuação da frequência, intensidade e duração das crises, serve também para amplificar as vantagens do tratamento agudo. É indicado principalmente aos casos em que se tem uma enxaqueca regular que interfira nas atividades rotineiras do indivíduo (Mendonça, et al., 2022)

As classes de medicamentos para o tratamento preventivo são:  $\beta$ -adrenérgicos, antagonistas dos canais de cálcio, antidepressivos, antagonistas de serotonina, anticonvulsivos e antiinflamatórios não esteróides (Santos, 2021). Dentre a classe dos antidepressivos, os derivados dos tricíclicos são os mais utilizados na prevenção de alguns tipos de cefaleias primárias como a enxaqueca, por exemplo, mas não somente desta. Essas drogas exercem sua ação através de mecanismos como a *downregulation* o antagonismo 5-HT<sub>2</sub> (Castro & Comarella, 2019). A diminuição da densidade dos receptores betas adrenérgicos centrais, a inibição da recepção sináptica de serotonina e de noradrenalina além do aperfeiçoamento da antinocicepção central através de um acréscimo de função opioide endógena também figuram entre suas funções (Stahl, 2017).

Os antidepressivos tricíclicos têm eficácia comprovada por vários estudos na profilaxia da enxaqueca por inibir a recaptção da serotonina e noradrenalina (Baes & Juruena, 2017).

A droga mais utilizada é a amitriptilina, mas resultados semelhantes também podem ser obtidos com o uso da nortriptilina, imipramina e clomipramina (Cavalcante, et al., 2020). Suas ações anti-enxaquecosas independem da ação

antidepressiva. Essas drogas são particularmente úteis na enxaqueca associada a sintomas depressivos, insônia, abuso de analgésicos e ergóticos, alta frequência de crises e cefaleia do tipo tensional (Castro & Comarella, 2019).

Considerando que a enxaqueca é relatada como uma das principais queixas (dentre as cefaleias) apresentadas por pacientes atendidos em clínica médica; considerando que esta afeta, em determinados países, até 18% da população (Silva, et al., 2019). Portanto, o tratamento desta doença é assunto de considerável interesse para a saúde pública; inferimos que é possível considerar este estudo como uma contribuição significativa para a análise do tratamento farmacológico da enxaqueca é evidente importância social, científica e particular com que aborda a temática.

## 2. Metodologia

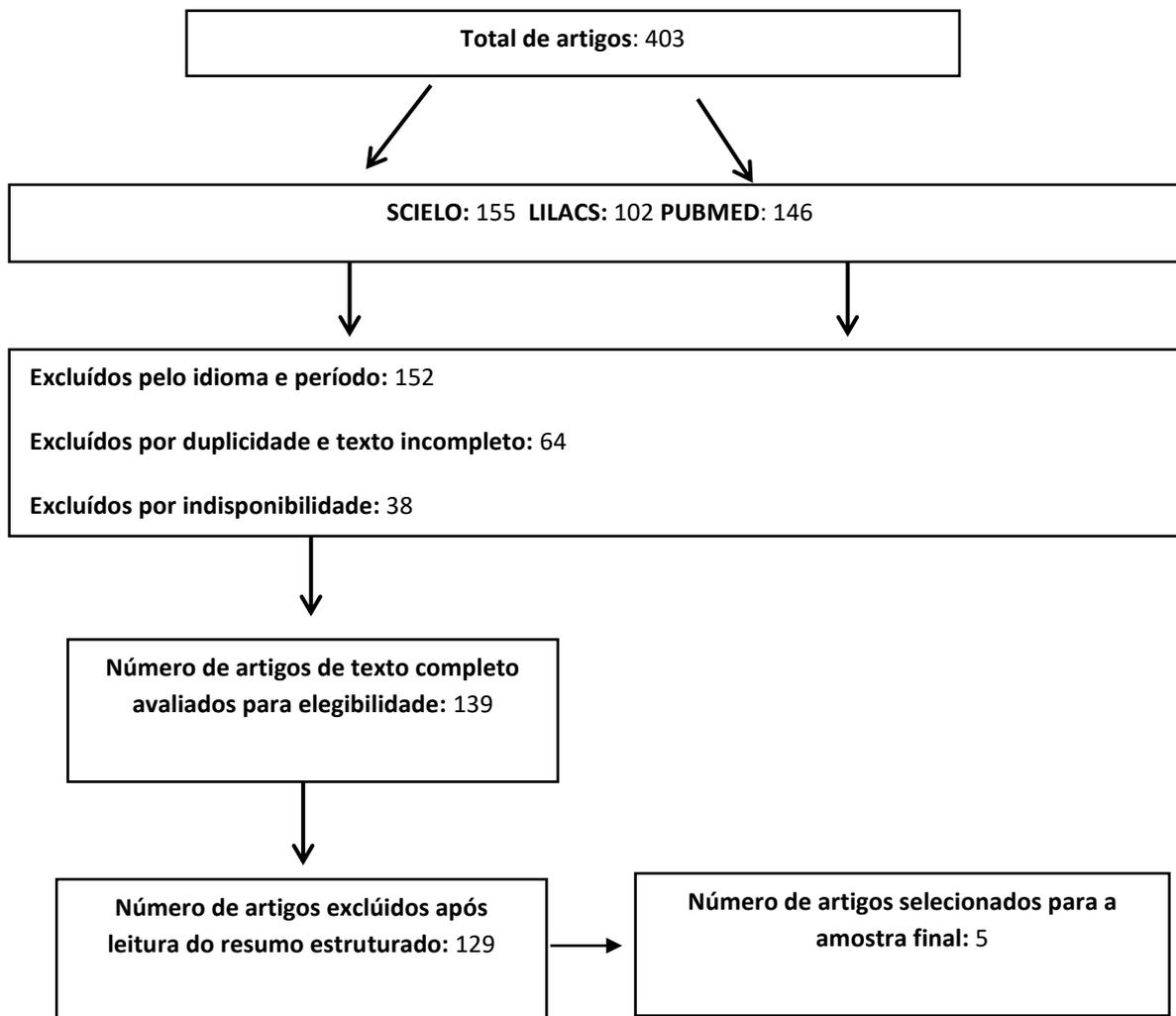
O estudo trata-se de uma revisão integrativa de literatura, com abordagem qualitativa. Foi efetuado entre novembro de 2022 a março de 2023 o levantamento bibliográfico por meio da plataforma da Biblioteca Virtual de Saúde (BVS) a consulta de artigos nas seguintes bases de dados: BDNF, LILACS e Pubmed.

Como critério de inclusão foi utilizado os estudos que tinham seus descritores cadastrados no Descritores em Ciências da Saúde (DeCs): Transtornos de enxaqueca; Antidepressivos Tricíclicos; Tratamento de enxaqueca, artigos que abordassem a temática em estudo independentemente do método de pesquisa utilizado, artigos nos idiomas em inglês e português e publicados no período de 2017 a 2022. Como critério de exclusão, preferiu-se a não utilização de artigos e textos que se encontravam incompletos, artigos que não corresponderam ao objeto de estudo, artigos que estavam indisponíveis na íntegra online e artigos que não apresentar os descritores determinados.

O estudo não será submetido para aprovação junto ao Comitê de Ética em Pesquisa, conforme a resolução CNS 466/2012, não havendo a necessidade de realizar questionários e pesquisas em pessoas com enxaqueca crônica para a coleta de dados, portanto, todas as informações utilizadas serão por meio de ideias de autores que abordam sobre a temática.

Identificaram-se, ao todo, 403 estudos científicos, dos quais 155 da SciELO, 102 na LILACS e 146 na PUBMED. Após a aplicação dos critérios de exclusão, foram eliminadas 254 publicações, destas, 152 foram excluídas pelo idioma e período; 64 por duplicidade e texto incompleto; 38 foram excluídos por indisponibilidade. Posterior a esses critérios, restaram 139 estudos, que foram submetidos a leitura crítica do resumo, optando-se por selecionar apenas 5 estudos, que enquadraram no âmbito do objetivo do estudo, sendo inseridos na amostra final da revisão, conforme visualizado na Figura 1.

**Figura 1** – Fluxograma do processo de busca e seleção do estudos incluídos na revisão.



Fonte: Elaborado pelas autoras (2023).

### 3 Resultados e Discussão

Após leitura exhaustiva de cada um dos artigos selecionados, o Quadro 1, por sua vez, apresenta os estudos científicos selecionados para discussão, onde estão descritos: autor/ano, objetivos, delineamento do estudo, resultados e conclusão.

**Quadro 1** - Produção científica segundo estudos incluídos na revisão, Teresina – PI, Brasil, 2023.

Autor/Ano	Objetivo	Delineamento do estudo	Resultados	Conclusão
Çelik et al. (2020)	Determinar a eficácia do tratamento com propranolol em pacientes com enxaqueca vestibular por meio da escala visual analógica, inventário de desvantagens de tontura (DHI), escala de sintomas de vertigem e escala de atividades da vida diária (VADL) e distúrbios vestibulares. seu efeito na qualidade de vida.	Estudo observacional retrospectivo	A idade média dos pacientes foi de 47,55 (18-75) anos, sendo 27 (71%) pacientes do sexo feminino e 11 (29%) do sexo masculino. Os escores totais médios do DHI antes e após o tratamento foram $50,21 \pm 22,39$ (intervalo: 8-92) e $9,31 \pm 9,86$ (intervalo: 0-58), respectivamente ( $p < 0,001$ ). O grau de incapacidade após o tratamento foi baixo em todos os pacientes ( $p < 0,001$ ). Os escores totais da VADL antes e após o tratamento foram $186,63 \pm 79,65$ (intervalo: 32-280) e $55,52 \pm 51,89$ (intervalo: 28-273), respectivamente ( $p < 0,001$ ). Não houve correlação entre essas duas escalas ( $p = 0,235$ ).	Até onde sabemos, este é o primeiro estudo a avaliar a eficácia do tratamento com propranolol e seus efeitos na qualidade de vida na enxaqueca vestibular. A gravidade, frequência e número de ataques e escores de incapacidade foram reduzidos, e a qualidade de vida melhorou em pacientes com enxaqueca vestibular com tratamento com propranolol.
Kaya et al (2019)	Abordar o verapamil pode ser eficaz no controle de crises de vertigem e cefaléia na enxaqueca vestibular acompanhada da doença de Ménière	Estudo observacional retrospectivo	Numa dose diária de 80 mg, que é muito inferior à dose utilizada na cefaléia em salvas, encontramos redução em ambos frequência e gravidade das crises de vertigem e dor de cabeça. um íon o déficit de canal como o mecanismo fisiopatológico subjacente tanto na DM quanto na VM pode ser a explicação da resposta do vera pamil, embora seja impossível no momento para destacar um certo modo de ação da droga	Confirmaram a eficácia da dose mínima indicada de verapamil na redução das vertigens e dores de cabeça dos pacientes portadores de MV e da doença de Menière.
Loeb et al., (2018)	avaliar pacientes com enxaqueca crônica tratados com toxina botulínica A (BT-A) e compará-la com terapia a laser de baixa intensidade (LLLT), referenciando: dias de dor, intensidade da dor, ingestão de medicamentos/automedicação, ansiedade e distúrbios do sono.	Estudo comparativo	Nossos dados mostraram que ambos os tratamentos foram capazes de reduzir os dias de dor de cabeça, a ingestão aguda de medicamentos e diminuir a intensidade da dor. A ansiedade foi reduzida no grupo BT-A, enquanto o distúrbio do sono foi reduzido no grupo LLLT.	Nossos dados mostraram que ambos os tratamentos podem ser usados para tratar a enxaqueca crônica, sem diferenças notáveis entre eles.
Salmito et al., (2017)	Avaliar a eficácia do tratamento profilático utilizado em pacientes de um ambulatório de MV.	Estudo observacional, longitudinal e retrospectivo	Dos 88 prontuários avaliados, 47 foram elegíveis. Incluímos pacientes que preenchiam os critérios diagnósticos para MV e excluímos aqueles cujos prontuários estavam ilegíveis e os de pacientes com outras doenças causadoras de tontura e/ou cefaléia que não preenchiam os critérios de 2012 para MV. 80,9% dos pacientes apresentaram melhora com a profilaxia ( $p < 0,001$ ). Amitriptilina,	As medicações profiláticas utilizadas no tratamento da MV melhoram os sintomas dessa doença, mas não há diferença estatisticamente significativa entre as respostas das drogas profiláticas. O tempo de sintoma vestibular parece aumentar o benefício com o tratamento profilático.

			Flunarizina, Propranolol e Topiramato melhoraram os sintomas vestibulares ( $p < 0,001$ ) e cefaléia ( $p < 0,015$ ). As quatro drogas foram eficazes de forma estatisticamente significativa. Houve associação estatística positiva entre o tempo de sintomas vestibulares e a melhora clínica.	
Celebisoy et al., (2018)	verificar a eficácia de acetazolamida na profilaxia da enxaqueca vestibular (VM).	estudo de coorte retrospectivo	. Entre 50 pacientes com VM e prescrito acetazolamida 500 mg/dia, 39 pacientes foram estudados, pois cinco foram perdidos no acompanhamento e seis parou de tomar o medicamento devido aos efeitos colaterais. Vertigem e frequência de dor de cabeça determinada pelo número de ataques por mês, e a gravidade determinada por escalas analógicas visuais medidas em centímetros de 0 a 10 foram coletadas de os registros. Os números iniciais relatados para frequência e gravidade foram comparados com os resultados obtidos após 3 meses de tratamento.	A acetazolamida foi eficaz na redução da frequência e gravidade das crises de vertigem e cefaléia e este efeito foi mais proeminente para frequência de vertigem e gravidade.

Fonte: Elaborado pelas autoras (2023).

- clonidina é agonista alfa-2-adrenérgico central, que é geralmente prescrito como um fármaco antihipertensivo, que de acordo com sua posologia é recomendado doses de 0,05 a 0,2 mg/dia em casos de sintomas de abstinência de narcóticos em pacientes com cefaleia crônica diária (Pereira et al., 2020). Essa medicação ao ser comparada com o propranolol conforme estudo de Salmite et al., (2017) ao realizar um estudo com 23 pacientes, foi demonstrado uma menor eficácia na redução da frequência dos episódios de dor de aproximadamente 38% comparado ao propranolol que teve a redução da frequência em mais de 50% em 62% dos pacientes, mas tolerada, ao considerar o índice de efeitos colaterais da ordem de 52%, enquanto com o propranolol, 62% dos pacientes apresentaram.

No manejo das crises, é importante atentar para os tipos de crise e sua intensidade o que se apresenta a seguir:

Crise de fraca intensidade: o paciente pode ser encaminhado para o repouso ou até mesmo dormir e se afastar de luzes, sons, odores que apresentem origem para a crise. árias medidas, como o uso de compressas de gelo ou compressão das artérias temporais, podem ser úteis, se o tratamento de crises de enxaqueca puder ser iniciado com analgésicos comuns, como a Dipirona e o Ácido (Oliveira et al., 2021) Acetilsalicílico (AAS), assim como os AINES no início de episódios leves a moderados. Se houver náuseas ou vômitos associados ao quadro, pode-se utilizar Metoclopramida ou Domperidona (Quintilio et al., 2022).

Crise de moderada intensidade: além do uso de analgésicos e AINES, são recomendados os agonistas 5-HT1 seletivos – triptanos – e não seletivos – ergóticos. Os derivados ergóticos ligam-se receptores dopaminérgicos, as náuseas que costumeiramente ocorrem em decorrência do seu uso. O tratamento deve ser iniciado o mais rápido possível (pois não funcionam se usados posteriormente) e podem ser combinados com antieméticos. Os triptanos podem ser usados a qualquer momento durante a crise, mas não devem ser associados a um antiemético (Cruz, et al., 2021).

Crise de forte intensidade: indica-se o uso de Triptanos, Indometacina ou Clorpromazina. pode também ser recomendado o uso de Dexametasona ou de Haloperidol. Pacientes que apresentem crises agudas podem exibir boa resposta ao uso da Dipirona injetável, associada ou não a Metoclopramida e/ou antiespasmódicos (Ferreira Neto et al., 2022).

São discutidas as principais classes de medicamentos desenvolvidas para o tratamento da enxaqueca de acordo com os tipos de crises, considerando o potencial de dor para o seu respectivo controle farmacológico da enxaqueca e também sua evolução para a cronicidade (Quadro 2).

**Quadro 2** – Crise e tratamentos farmacológicos,

<b>CRISES</b>	<b>TRATAMENTO FARMACOLÓGICO</b>
Fraca Intensidade	A Dipirona e o Ácido Acetilsalicílico (AAS) podem ser usados como tratamento, bem como os AINEs no início de episódios leves a moderados. analgésicos comuns, ou use Metoclopramida ou Domperidona.
Moderada Intensidade	Além da possibilidade de uso de analgésicos e AINEs, os 5HT1 seletivos - triptanos - agonistas ergóticos - e não seletivos - são recomendados nas crises moderadas e pode ser combinado com antieméticos. Os triptanos podem ser usados em qualquer momento do ataque, mas não devem ser combinados com um antiemético.
Forte Intensidade	Recomenda-se a ingestão de Triptanos, Indometacina ou Clorpromazina. O uso de Dexametasona ou Haloperidol também pode ser recomendado. Pacientes com crises agudas podem responder bem ao uso de dipirona injetável com ou sem Metoclopramida e / ou Anticonvulsivantes.

Fonte: SBCE - Sociedade Brasileira de Cefaleia (2019).

Antes de ser realizado o tratamento com farmacológicos necessitam ser respeitados concomitantemente e os seguintes critérios: a eficácia, a tolerabilidade e a segurança constituídas por estudos clínicos adequados ou a opinião de especialistas, evidências de doenças correlacionadas e transtornos nos períodos intercríticos; o uso de ações medicamentosas e farmacológicas; analogia de custo entre o benefício; prioridades de tratamentos e preferências do paciente; identificar gravidez, a intenção de engravidar, a amamentação, a idade (crianças e idosos) e alergias (Parreira, Luzeiro & Monteiro, 2020).

Portanto, a classes de medicamentos úteis no tratamento da crise de fraca, moderada e forte intensidade deve ter como parâmetro a dose/posologia para que seja minimizado a intensidade dos sintomas (Quadro 3):

**Quadro 3** - Opções farmacológicas de acordo com a crise e a intensidade.

<b>CRISE DE FRACA INTENSIDADE</b>	
<b>DROGA</b>	<b>DOSE/POSOLOGIA</b>
Ácido Acetilsalicílico	1.000mg VO repetir 2h a 4h após s/n – máximo/dia
Paracetamol	500mg a 1.000mg VO repetir 2h a 4h após s/n máximo/dia 3g
Naproxeno Sódico	750mg a 1.250mg VO repetir 2h a 4h após s/n - máximo/dia 1.650mg
Ibuprofeno	600mg a 1.200mg VO repetir 2h a 4h após s/n – máximo/dia 1.200mg
Diclofenaco de Sódio	50mg a 100mg VO repetir 2h a 4h após s/n – máximo/dia 200m
Dipirona	500mg VO repetir 2h a 4h após s/n – máximo/dia 2g
<b>DROGA</b>	<b>DOSE/POSOLOGIA</b>
Todos podem ser associados ou precedidos	Metoclopramida 10mg a 20mg VO ou domperidona 20mg VO
Outras opções	Isometepteno 65mg + cafeína 100mg + Dipirona 300mg vo

<b>CRISE MODERADA INTENSIDADE</b>	
<b>DROGA</b>	<b>DOSE/POSOLOGIA</b>
Ácido Acetilsalicílico*	1.000mg VO repetir 2h a 4h após s/n – máximo/dia 3g
Sumatriptano	50mg a 100mg VO, 20mg IN repetir em caso de recorrência –máximo/dia 200mg
Naproxeno Sódico	750mg a 1.250mg VO repetir 2h a 4h após s/n – máximo/dia 1.650mg
Ibuprofeno	600mg a 1.200mg VO repetir 2h a 4h após s/n – máximo/dia 1.200mg
Diclofenaco de Sódio	50mg a 100mg VO repetir 2h a 4h após s/n –máximo/dia 200mg
Dipirona	500mg VO repetir 2h a 4h após s/n – máximo/dia 2g
<b>CRISE DE FORTE INTENSIDADE</b>	
<b>DROGA</b>	<b>DOSE/POSOLOGIA</b>
Dipirona	1.000mg IV diluída em SF 0,9% – máximo/dia 2g
Clorixinato de Lisina	200mg IV diluído em 20ml de SF 0,9% – máximo/dia 500mg
Sumatriptano	6mg SC ou 20mg IN, ou 50mg a 100mg VO
Rizatriptano	5mg a 10mg VO mg disco dispersível sobre língua
Zolmitriptano	2,5mg a 5mg VO
Indometacina*	100mg IR repetir 1h s/n – máximo/dia 200mg
Clorpromazina	0,1mg/kg a 0,7mg/kg IM ou IV diluído em SF 0,9%, repetir até três vezes nas 24h
Dexametasona	4mg IV, repetir 12h a 24h s/n
Haloperidol	5mg IM ou IV diluído em SF 0,9%
Triptanos	Em caso de recorrência frequente de cefaleia, associar ácido tolfenâmico 200mg ou naproxeno sódico 550mg VO

Fonte: Sombra Neto et al., (2022).

No que refere aos fatores de risco, o uso excessivo de fármacos destinados ao tratamento sintomático das crises de cefaleias pode agravar e cronificar a cefaleia de base, levando ao desenvolvimento de um novo tipo de cefaleia, secundária, que se designa por cefaleia por Medication Overuse Headache (MOH) traduzida para Cefaleia por Uso Excessivo de Medicamentos anteriormente designada por cefaleia por abuso medicamentoso (Martins et al., 2018). De fato, cerca de metade dos doentes com enxaqueca crônica apresentam também cefaleia por uso excessivo de medicamentos o que, segundo a ICHD-3 implica um duplo diagnóstico de Enxaqueca Crônica e Cefaleia por uso excessivo de medicamentos (Panizza & Ribas, 2018).

Apesar da maioria dos doentes ainda não ter iniciado a profilaxia, estes reconhecem a sua existência. Cerca de metade dos doentes espera uma atitude ativa do seu médico, a outra metade (doentes de regiões urbanas e com maior grau académico) prefere tomar a iniciativa autonomamente. Todos os doentes esperam que os seus médicos sejam capazes de discutir as vantagens e desvantagens da profilaxia e que esta discussão tenha lugar no momento apropriado. Esta discussão não ocorre necessariamente na data do diagnóstico, mas quando o doente tem uma vivência mais real (maior número de crises e maior impacto destas na vida diária) e quando já não é capaz de lidar com as crises (Parreira et al., 2020).

Evidencia-se que existe um amplo número de drogas e categorias distintas de substâncias agregadas no tratamento preventivo das cefaleias, contudo, na realidade, nenhuma delas é absolutamente eficaz. Conforme estudo de Kaia et al., (2019) a qualidade de vida melhorou em pacientes com enxaqueca vestibular com tratamento com propranolol, além disso, os escores de deficiência foram significativamente reduzidos e a QV melhorou em pacientes com enxaqueca vestibular com tratamento

com propranolol. Devido à complexa farmacocinética e à variação na responsividade individual do paciente, as recomendações de dosagem padrão não podem ser feitas. O uso do verapamil é recomendado para começar em níveis de dosagem baixos e titulados até evidência de eficácia clínica. Neste estudo piloto preliminar foi explorado o potencial da terapia a laser de baixo nível (LLLT) e da toxina botulínica A (BT-A) no tratamento da enxaqueca crônica.

Os resultados de Loeb et al., (2018) mostraram que ambas as abordagens, BT-A e LLLT, reduziram os dias de dor de cabeça e a ingestão de medicamentos. Além disso, os níveis de ansiedade foram reduzidos no grupo BT-A, enquanto a qualidade do sono melhorou no grupo LLLT. Dessa forma, há benefício com o tratamento medicamentoso para profilaxia da migrânea vestibular (MV também de forma quantitativa, com o uso da escala visual analógica (EVA). Os números iniciais relatados para frequência e gravidade foram comparados com os resultados coletados após 3 meses de tratamento. Os resultados foram comparados por Çelebisoy et al., (2018) que apontou que a acetazolamida foi eficaz na redução da frequência e gravidade dos ataques de vertigem e cefaleia e este efeito foi mais proeminente para a frequência e gravidade da vertigem.

O mecanismo de ação da amitriptilina permite atua diretamente no bloqueio da receptação dos neurotransmissores em nível pré-sináptico como a serotonina, noradrenalina, em quantidade menor a dopamina na fenda sináptica (Sousa, Moura & Rodrigues Junior, 2022). Em diversos estudos realizados acredita-se que sua ação sobre a serotonina e a noradrenalina permite a interação delas sobre os seus respectivos receptores que estão localizados no interneurônios inibitórios, localizados no corno dorsal da medula, sendo ela intensificada pelo número de sinapses ocorrendo o aumento de ativação dos neurônios secundário da via nociceptiva (Cavalcante, et al., 2020).

Sendo uma amina terciária do grupo dos tricíclicos, a amitriptilina está estruturalmente relacionada à fenotiazina, ou seja, com propriedades sedativas. Foi sintetizada a partir de uma modificação na estrutura da imipramina. Bem absorvida via oral, liga-se às proteínas plasmáticas com uma taxa de 94,8% e é metabolizada no fígado pelas enzimas do citocromo P450-2D6 onde é desmetilada em nortriptilina. Sua excreção é via renal (Castro & Comarella, 2019).

Seu efeito analgésico dá-se por intermédio do bloqueio dos canais de sódio, semelhantemente aos analgésicos locais, sendo este mesmo mecanismo o disparador dos efeitos adversos cardíacos. Dentre suas indicações clínicas para o tratamento de dor estão: fibromialgia, dor orofacial idiopática, dor do membro fantasma, síndrome complexa regional, dor neuropática maligna, síndrome da ardência bucal, cistite, zumbido subjetivo e cefaleias (precipuaemente na profilaxia da enxaqueca). A dose indicada para tratamento de dores crônicas como a cefaleia primária diária é, inicialmente, de 25mg/dia, aumentando a 25mg a cada dia até atingir a dose terapêutica para depressão (75mg/dia), podendo ser administrada uma vez ao dia (Stahl, 2017).

A Nortriptilina é uma amina secundária do grupo dos ADTs. É um metabólito ativo da amitriptilina que, após sofrer desmetilação, se transforma em um composto com características distintas, mais noradrenérgico. É bem absorvido por VO e apresenta alta taxa de ligação às proteínas plasmáticas. Considerada terapêutica, sua concentração sérica associada a melhores respostas de tratamento está entre 50 e 150 mg (com uma “janela terapêutica” bem desenvolvida. É metabolizado no fígado pela CYP2D6. A meia-vida é de 12 a 56 horas em jovens e adultos, podendo chegar a 90 horas em idosos. Sua excreção ocorre basicamente por via renal (a 10-hidroxi nortriptina é seu principal metabólito). Como o *clearance* renal dos hidroximetabólitos tende a diminuir com a idade, as concentrações de hidroxinortriptilina podem estar substancialmente elevadas em idosos (Castro & Comarella, 2019).

A nortriptilina (semelhantemente a amitriptilina) bloqueia predominantemente a receptação da noradrenalina nos neurônios pré-sinápticos, conseqüentemente, há o aumento dos neurotransmissores na fenda sináptica (Berlato, 2021). Atua em menor intensidade nos receptores alfa1, H1, 5-HT2 e os canais de sódio voltagem-dependentes. Seu ganho em relação a amitriptilina se dá em razão do perfil mais tolerável de efeitos colaterais como o ganho de peso e os efeitos deletérios sobre o sistema cardiocirculatório (Stahl, 2017).

Geralmente o tratamento se faz com uso associado, ao fazer a combinação com atenolol (25-100mg/dia), a nortriptilina (10-75mg/dia) apresenta altos níveis de evidência. Quando ocorrerem casos mais graves, uma terceira droga pode ser associada sem prejuízo ou interações medicamentosas significativas, a flunarizina (5-mg/dia) (Morais, et al., 2022). As doses variam em função do peso, da idade e das condições clínicas do paciente. Pode ser administrada em dose única diária, geralmente à noite, pois sua meia-vida é longa, e sua absorção, a partir do estômago, lenta (de 4 a 9 horas). O início do tratamento com dosagens menores costuma facilitar a tolerância do paciente aos efeitos colaterais, além de permitir que se proceda a uma avaliação mais criteriosa da necessidade de aumento das doses de acordo com a resposta terapêutica obtida (Cavalcante, et al., 2020).

Observou-se de acordo com o estudo de Salmito et al., (2017) que os antidepressivos que são comumente usados como preventivos da enxaqueca. A amitriptilina tem a melhor evidência para uso na prevenção da enxaqueca. A nortriptilina é uma alternativa em pacientes que podem não tolerar a amitriptilina. O efeito sedativo dos ADTs pode ser benéfico para pacientes com insônia comórbida. Os SNRIs, incluindo venlafaxina e duloxetina, também têm evidências de eficácia e podem ser os tratamentos mais eficazes em pacientes com comorbidade como depressão e enxaqueca. Dessa forma, a fluoxetina não foi eficaz para a maioria dos pacientes. A carga de efeitos colaterais dos antidepressivos pode ser substancial. Os pacientes devem ser particularmente aconselhados sobre a possibilidade de um efeito de abstinência dos SNRIs (Ferreira Neto et al., 2022).

#### **4. Considerações Finais**

Em face do exposto, olha-se o quão é importante reconhecer os fatores desencadeantes que trazem as crises de enxaqueca, onde a pessoa com sintomas da enxaqueca pode adotar medidas que previnem e contribuem para o alívio e para a diminuição das crises. O tratamento estabelecido ao paciente com enxaqueca envolve administração com fármacos, como também medidas profiláticas para as crises. Essa intervenção para enxaqueca deve ser feita de maneira individualizada, sendo que cada paciente possui fatores desencadeantes diferentes.

A terapia preventiva desempenha um papel importante no tratamento da enxaqueca. Quando uma medicação preventiva é adicionada, a frequência das crises pode ser reduzida e a resposta ao tratamento agudo melhorada, o que pode resultar em redução da utilização de recursos de saúde e melhoria da qualidade de vida. Apesar da pesquisa sugerir que uma grande porcentagem de pacientes com enxaqueca são candidatos à prevenção, apenas uma fração desses pacientes está recebendo ou já recebeu medicação preventiva para enxaqueca.

Muitos medicamentos preventivos estão disponíveis e foram estabelecidas diretrizes para sua seleção e uso. Como doenças médicas e psicológicas comórbidas são prevalentes em pacientes com enxaqueca, deve-se considerar a comorbidade ao escolher medicamentos preventivos.

Evidencia-se a partir desses estudos que o uso de antidepressivos tricíclicos no tratamento de enxaquecas deve ter o uso criterioso no tratamento agudo e a eliminação de fatores de risco para dores de cabeça, que podem compartilhar clara e significativamente a dor causada por cefaleias primárias em muitos pacientes, mas, pode ser citado a existência de outros medicamentos tem se mostrado eficaz no tratamento de dores de cabeça com os antidepressivos entre outros.

Em face do exposto, olha-se o quão é importante reconhecer uso de antidepressivos tricíclicos, que têm sido de grande eficácia, oferecendo melhora dos quadros enxaquecosos, havendo a necessidade de publicações de novos estudos que estimulem essa verificação, onde os indivíduos com sintomas da enxaqueca podem adotar medidas que previnem e contribuem para o alívio e para a diminuição das crises.

## Referências

- Baes, C.W., & Juruena, M. F. (2017). Psicofarmacoterapia para o clínico geral. *Medicina (Ribeirão Preto, Online.)*, 50(Supl 1), 22-36.
- Berlato, D. G. (2021). Determinação de antidepressivos tricíclicos em sangue total por cromatografia líquida com detector de arranjo de diodos empregando microextração líquido-líquido dispersiva.
- Castro, A. S., & Comarella, L. (2019). Farmacologia dos antidepressivos tricíclicos utilizados no tratamento das cefaleias primárias. *Revista Saúde e Desenvolvimento*, 13(15).
- Cavalcante, S. K. S., Couto, M. P. D. F. A., Mendes, T. A. D., de Oliveira, L. L., Santiago, T. F., Pinto, A. C. M. D., ... & Dinelly, É. M. P. (2020). A relevância de fármacos antidepressivos para o tratamento de disfunções musculares faciais crônicas. *Revista Eletrônica Acervo Saúde*, 12(10), e4729-e4729.
- Çelik, O., Toker, G. T., Eskiizmir, G., İncesulu, A., & Süyür, N. Ş. (2020). The effectiveness of medical prophylactic treatment on vestibular migraine and its effect on the quality of life. *The journal of international advanced otology*, 16(1), 28.
- Çelebisoy, N., Gökçay, F., Karahan, C., Bilgen, C., Kirazlı, T., Karapolat, H., & Köse, T. (2016). Acetazolamide in vestibular migraine prophylaxis: a retrospective study. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*, 273, 2947-2951.
- Corrêa, P., & Zanella, Â. K. (2018). Fatores associados à enxaqueca na população feminina atendidas em um projeto de extensão da unipampa. *Anais do Salão Internacional de Ensino, Pesquisa e Extensão*, 10(3).
- Cruz, M. C., de Camargo, R. P., da Cruz, L. C., Schiefelbein, N., da Cruz, D. M., & da Cruz, M. C. C. (2021). Migrânea: revisão de literatura. *Archives Of Health Investigation*, 10(2), 307-314.
- Domingues, R. B., Picon, I. S., VESCOVI, J., Chung, G., Cabral, F. T., Bertelli, A. P., ... & Silva, P. D. S. (2020). Assessment of Work Productivity and Activity Impairment (WPAI) questionnaire for migraine with the help of a smartphone app. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*, 78, 468-472.
- Ferreiro Neto, J. K. F., Mesquita, P. D. P., & Trévia, J. M. B. (2022). Aplicação dos antidepressivos tricíclicos na enxaqueca: uma revisão bibliográfica. *recima21-Revista Científica Multidisciplinar-ISSN 2675-6218*, 3(1), e351568-e351568.
- Kaya, I., Eraslan, S., Tarhan, C., Bilgen, C., Kirazlı, T., Gokcay, F., ... & Celebisoy, N. (2019). Can verapamil be effective in controlling vertigo and headache attacks in vestibular migraine accompanied with Meniere's disease? A preliminary study. *Journal of Neurology*, 266, 62-64.
- Loeb, L. M., Amorim, R. P., Mazzacoratti, M. D. G. N., Scorza, F. A., & Peres, M. F. P. (2018). Botulinum toxin A (BT-A) versus low-level laser therapy (LLL) in chronic migraine treatment: a comparison. *Arquivos de neuro-psiquiatria*, 76, 663-667.
- Lauritsen, C. G., & Marmura, M. J. (2017). Current treatment options: vestibular migraine. *Current Treatment Options in Neurology*, 19, 1-15.
- Mendonça, G. S., de Araujo, L. V., Pacheco, R. C., de Bastos, A. P. S., Costa, L. A., Lopes, P. C. S., & Teixeira, L. R. (2022). Visão multidimensional da enxaqueca: revisão bibliográfica. *Research, Society and Development*, 11(4), e47111427529-e47111427529.
- Morais, K. B., Dantas, L. A., Triches, C. M. F., Porfiro, C. A., Neto Filho, M. A., & dos Santos, J. S. G. (2022). Interações medicamentosas com anti-hipertensivos. *Research, Society and Development*, 11(2), e4411225488-e4411225488.
- Oliveira, J., Peixoto, F., & Monteiro, J. S. (2021). Quando o tratamento se torna causa da doença. *Revista Portuguesa de Medicina Geral e Familiar*, 37(6), 578-584.
- Parreira, E., Luzeiro, I., & Monteiro, J. M. P. (2020). Enxaqueca Crônica e Refratária: como diagnosticar e tratar. *Acta Médica Portuguesa*, 33(11), 753-760.
- Panizza, T. C. M., & Ribas, J. L. C. (2018). Principais fármacos utilizados no tratamento da enxaqueca. *Revista Saúde e Desenvolvimento*, 12(11), 153-169.
- Parreira, E., Luzeiro, I., & Monteiro, J. M. P. (2020). Enxaqueca Crônica e Refratária: como diagnosticar e tratar. *Acta Médica Portuguesa*, 33(11), 753-760.
- Pereira, R. I. C., Cecarelli, M. J. C., & de Oliveira, A. S. (2020). Antidepressivos e o tratamento da dor crônica. *Brazilian Journal of Anesthesiology*, 39(6), 449-455.
- Quintilio, M. S. V., Moita, A. L. D. S. V., & Dos Santos, F. N. (2022). Estudo comparativo entre os analgésicos MIP mais vendidos: dipirona sódica, paracetamol e ácido acetilsalicílico. *Revista JRG de Estudos Acadêmicos*, 5(11), 443-455.
- Salmito, M. C., Duarte, J. A., Morganti, L. O. G., Brandão, P. V. C., Nakao, B. H., Villa, T. R., & Ganança, F. F. (2017). Prophylactic treatment of vestibular migraine. *Brazilian journal of otorhinolaryngology*, 83(4), 404-410.
- Santos, F. A. C. (2021). Tratamento nutracêutico na qualidade de vida de indivíduos com enxaqueca: uma revisão sistemática.
- Sombra Neto, L. L. S., Melo, Í. M. L., Meireles, M. M. S., & de Lima, G. G. (2022). Demanda espontânea na atenção primária: avaliação de médicos. *Cadernos ESP*, 16(2), 34-39.
- Silva, M. S., da Silva Alves, G. E., de Lima Silva, J. T., Leite, A. F. B., & dos Santos, E. R. R. (2019). Internações por enxaqueca: olhar epidemiológico sob população economicamente ativa no Brasil. *Jornal Memorial da Medicina*, 1(2), 57-65.
- Stahl, S. M. (2017). Psicofarmacologia: Bases neurocientíficas e aplicações práticas.
- Silva, M.S, da Silva Alves, G. E., de Lima Silva, J. T., Leite, A. F. B., & dos Santos, E. R. R. (2019). Internações por enxaqueca: olhar epidemiológico sob população economicamente ativa no Brasil. *Jornal Memorial da Medicina*, 1(2), 57-65.
- Sousa, I. J. C., da Conceição Moura, S. C., & Junior, O. M. R. (2022). Overdose medicamentosa pelo uso irracional de psicotrópicos: fluoxetina e amitriptilina. *Research, Society and Development*, 11(14), e217111436293-e217111436293.