

Farmacologia dos antidepressivos tricíclicos utilizados no tratamento das cefaleias primárias

Pharmacology of tricyclic antidepressants used in the treatment of primary headache

Anderson da Silva Castro

Bacharel em Psicologia – UP; Especialista em Metodologia do Ensino na Educação Superior – UNINTER e Farmacologia e Interações Medicamentosas – UNINTER; Mestrando em Medicina Interna: Neurologia - UFPR. asc.87@live.com

Larissa Comarella

Farmacêutica – UFPR; Especialista em Gestão da Assistência Farmacêutica – UFSC e Mestre em Ciências (Bioquímica) – UFPR.

RESUMO

As cefaleias representam a queixa mais comum em clínica médica geral e especializada. Elas podem ser divididas em primárias e secundárias. As cefaleias secundárias geralmente são decorrentes de doenças neurológicas. Por outro lado, as cefaleias primárias apresentam etiologia difusa sendo as mais comuns a tensional, crônica diária, migranosa (enxaquecosa) e em salvas. Antidepressivos tricíclicos são drogas comumente utilizadas no tratamento e prevenção das cefaleias primárias. Sua ação ocorre através dos mecanismos de downregulation e antagonismo 5-HT₂. O objetivo deste trabalho é caracterizar farmacologicamente os principais antidepressivos tricíclicos utilizados no tratamento das cefaleias primárias. A metodologia utilizada foi pesquisa exploratória de caráter bibliográfico. As fontes de dados utilizadas foram: (1) Base de dados da American Psychological Association – APA PsycNET; (2) SCOPUS; (3) Bireme; (4) Pubmed. Os dados foram obtidos a partir das buscas nas bases de dados, resoluções e livros da área. Os resultados apontam que os antidepressivos tricíclicos são drogas seguras no tratamento das cefaleias primárias quando e a posologia aconselhada é abaixo da determinada quando o objeto é o tratamento da depressão, quando esta não está associada ao quadro doloroso.

Palavras-chave: Psicofarmacologia. Antidepressivos tricíclicos. Cefaleias primárias. Tratamento farmacológico.

ABSTRACT

Headache is the most common complaint in general and specialized medical practice. They can be divided into primary and secondary. Secondary headaches are usually due to neurological diseases. On the other hand, primary headache has a diffuse etiology, the most common being tension, chronic daily, migraine (migraine) and salivary. Tricyclic antidepressants are drugs commonly used in the treatment and prevention of primary headaches. Its action occurs through mechanisms of downregulation and 5-HT₂ antagonism. The aim of this work is to characterize pharmacologically the main tricyclic antidepressants used in the treatment of primary headache. The methodology used was an exploratory bibliographic research. The data sources used were: (1) American Psychological Association database - APA PsycNET; (2) SCOPUS; (3) Bireme; (4) Pubmed. The data were obtained from searches in the databases, resolutions and books of the area. The results indicate that tricyclic antidepressants are safe drugs in the treatment of primary headache when the

recommended dosage is below that determined when the object is the treatment of depression when it is not associated with pain.

Keywords: Psychopharmacology. Tricyclic antidepressants. Primary headache. Pharmacological treatment.

INTRODUÇÃO

Em estudo feito pelo comitê de pesquisa da Sociedade Brasileira de Cefaleia – SBC (n=4000), a prevalência de cefaleia em 15,2% da população. A cefaleia foi mais prevalente nas mulheres, nos sedentários, nas pessoas com baixa renda, mas também nos indivíduos com níveis de educacionais mais altos (SBC, 2018).

Segundo Stovner et al. (2016) a prevalência de cefaleia, no mundo, entre indivíduos adultos é maior que 10%, valores estes muito próximos da realidade brasileira, como supracitado. O autor pontua que uma das maiores dificuldades encontradas pelos neurologistas é adesão ao tratamento medicamentoso que, em decorrência de vários fatores como estigma social, efeitos adversos e o valor atribuído ao tratamento pelo paciente, por exemplo, a cefaleia se torna de difícil controle ou mesmo cura.

O tratamento da cefaleia é proporcional a intensidade da dor relatada pelo paciente e, considera-se o tratamento profilático quando: a intensidade da dor afetar a consideravelmente a qualidade de vida do paciente; na recorrência de três episódios agudos ao mês ou a presença de resistência ao tratamento agudo durante a crise (CAMPESSATO; MARQUEZ, 2012).

A relevância do estudo da dor no Brasil tem sido paulatinamente revelada pela frequência evidente de artigos e demais publicações sobre o assunto. A International Association for Study of Pain – IASP, através da Sociedade Brasileira para estudo a Dor – SBED, no ano de 2010, publicou um relatório em que constam um número expressivo de doenças que fazem parte do cotidiano e que são causadoras de dor aguda (SBED, 2017). O

problema dessa situação decorre do fato de que em alguns casos, de 10 a 50% dos pacientes com dor aguda desenvolvem dor persistente. Desse contingente, 2 a 20% desenvolvem dor crônica (TEIXEIRA, 2017).

Em geral, a média da população brasileira que se queixa ou sofre com dor é de 30%. No caso da cefaleia, a SBED aponta que esta afeta 10% dos indivíduos que procuram o Sistema Único de Saúde – SUS. Um estudo realizado com 3848 pessoas, com idades entre 18 e 79 anos, em 26 estados brasileiros mais o Distrito Federal, determinou que a prevalência geral de pessoas com determinado tipo de cefaleia, no Brasil, era de 15,2% (QUEIRÓZ, et al., 2009; YU; HAN, 2015)). Outro estudo realizado em Florianópolis – SC determinou que 80% das pessoas entrevistadas relataram ter tido dor de cabeça no ano anterior a pesquisa. Desse, 22% sofriam cronicamente de cefaleia aguda e 6% de cefaleia crônica diária (TEIXEIRA, 2017).

Por alto, as cefaleias podem ser divididas em três principais grupos: primárias, secundárias e neuralgias cranianas. Caracteriza-se como cefaleia primária, aquela cujos mecanismos são eminentemente neuroquímicos, distinguem-se das secundárias por não dependerem direta ou indiretamente de uma afecção precedente, como a meningite bacteriana, por exemplo. Especificamente dentro das cefaleias primárias, destaca-se a enxaqueca tendo em vista sua alta prevalência (ROESLER, 2015).

Dentre as principais características clínicas da cefaleia estão a periodicidade, sua relação íntima e circunstancial de seus sintomas físicos com os de caráter emocional.

Alguns doentes podem apresentar comportamentos antecipatórios como hiper ou hipoatividade, depressão, fadiga em excesso e compulsão por determinados alimentos, por exemplo. Estes podem ocorrer horas ou dias antes da crise ou até mesmo horas ou dias depois da crise enquanto sintomas residuais (SELING et al., 2008; ROESLER, 2015).

A cefaleia inicia-se geralmente na infância ou na adolescência e predomina na população mundial na faixa dos 30 aos 45 anos de idade. Infere-se que há um forte componente genético atrelado ao seu

aparecimento e que atinja 18% das mulheres, 6% dos homens e 4% das crianças em países como Estados Unidos (ROESLER, 2015).

O diagnóstico da cefaleia é clínico, contudo há exames como o eletroencefalograma, a ressonância magnética, o mapeamento cerebral, o ecodoppler transcraniano ou a angiografia cerebral que podem contribuir para uma análise integralizada por possibilitarem o descarte de outras patologias cujo quadro clínico se equipare ao da cefaleia (SELING et al., 2008; ROESLER, 2015).

Isto posto, considerando que a cefaleia é relatada como uma das principais queixas apresentadas por pacientes atendidos em clínica médica; considerando que esta afeta, em determinados países, até 18% da população (ROESLER, 2015); e que, por fim, 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 cefaleia pela evidente importância social, científica e particular com que aborda a temática.

Dessarte, este estudo tem o objetivo de caracterizar farmacologicamente os principais antidepressivos tricíclicos utilizados no tratamento das cefaleias primárias.

METODOLOGIA

Pesquisa exploratória de caráter bibliográfico.

De acordo com Gil (2008, p. 27), uma pesquisa de cunho exploratório visa “desenvolver, esclarecer e modificar conceitos e ideias” a partir da elaboração de problemas mais exatos e passíveis de aprofundamentos posteriores. Para Gil, é natural e muito comum que este tipo de pesquisa envolva levantamentos bibliográficos e documentais objetivando proporcionar uma visão geral de determinado fenômeno.

Como Gil (2008) propõe, a pesquisa exploratória é muito benéfica no caso de temas pouco investigados tornando a operacionalização das

hipóteses mais fácil. Dessa forma, esta abordagem fornece subsídio para o aprofundamento em determinado tema de interesse e possibilita pesquisas futuras.

O método desta pesquisa compreende as recomendações para a realização de revisões sistemáticas propostas pela Colaboração Cochrane obtidas por através de Clarke et al. (2006).

Serão avaliados os títulos e os resumos de todos os relatos de ensaios clínicos identificados na busca eletrônica. Quando possível, os estudos que preencherem os critérios para inclusão serão obtidos. A partir disso, será criada uma coleção de estudos a serem avaliados pelo autor.

As fontes de dados utilizadas foram: (1) Base de dados da American Psychological Association – APA PsycNET; (2) SCOPUS; (3) Bireme; (4) Pubmed.

A estratégia de busca de artigos para as bases de dados eletrônicas está dividida em duas partes: a primeira comporta os algarismos de #1 à #7. A segunda parte compreende os algarismos de #8 a #14 enquanto esforço para encontrar estudos na situação clínica estudada. Fez-se necessária a adaptação da sintaxe para cada base de dados com o objetivo que cumprir a busca otimizada. A Tabela 1 explicita a estratégia de busca adotada.

Ressaltamos que, tendo em vista a natureza integrativa do trabalho, não nos furtaremos da possibilidade de recorrer a trabalhos consagrados na literatura médica e farmacológica. Além disso, a busca por artigos atuais é recomendada tendo em vista a necessidade de buscarmos as recomendações mais recentes em termos terapêuticos, porém o eixo teórico do presente trabalho fundamentou-se não somente nesses últimos.

Tabela 1: Estratégia de busca utilizada nas bases de dados eletrônicas.

Numeral	Termos e combinações empregados*
#1	Antidepressivo tricíclico
#2	Cefaleias primárias
#3	Tratamento farmacológico
#4	Psicofarmacologia
#5	Ensaio Clínico

#6	Estudo comparativo
#7	Estudo prospectivo
#8	#5 OR #6 OR #7
#9	#5 AND #6 AND #7 AND #12
#10	#1 OR #2 OR #3 OR #4
#11	#1 AND #2
#12	#1 AND #2 AND #3
#13	#1 AND #2 AND #3 AND #4
#14	#9 AND #10

* Descritores escolhidos a partir das palavras-chave disponibilizadas na Biblioteca Virtual em Saúde – DeCS. Os códigos selecionados foram D000929, D051270, D004358, D011600, D016430 e D003160, respectivamente.

Fonte: Os autores (2018).

Os artigos foram selecionados segundo os critérios: (#1) adequação título a temática. Posteriormente, procedeu-se a (#2) leitura dos resumos; (#3) ano de publicação (escolheu-se o tempo de 5 anos, por ser um valor comumente aceito entre as pesquisas de caráter bibliográfico publicadas nacional e internacionalmente) e, por fim, os artigos selecionados segundo os critérios #1, #2 e #3 foram lidos na íntegra e deles extraídas as informações apresentadas a seguir.

A partir de formulários padronizados (Apêndices 1 e 2), os seguintes dados serão coletados:

- a. Método: Pergunta de pesquisa; avaliação dos desfechos; avaliação dos dados primários; local de estudo; representatividade da amostra; processo de aleatorização.
- b. Participantes: Critérios de inclusão e exclusão; idade; gênero.
- c. Intervenções; Natureza; tipo; duração; seguimentos.
- d. Desfechos: Qual o desfecho obtido; definição do desfecho primário.
- e. Notas complementares: Fontes de incentivo; parecer ético; conflitos de interesse.

Cefaleias Primárias

Evidências inferem que, as cefaleias, como qualquer outra condição dolorosa de manifestação intermitente, representam um sintoma com várias

possíveis causas. Este sintoma pode manifestar-se de forma isolada, como exteriorização de uma perturbação com início súbito (crise) ou como parte de uma doença progressa. Essas duas características subdivide as cefaleias em dois grandes grupos, a saber, as cefaleias primárias (sendo esta a doença de base e seu próprio sintoma) e as cefaleias secundárias (decorrentes de outras doenças, inclusive sistêmicas), como é possível observar na Tabela 2 (SAPER, et al., 2000; KRYMCHANTOWSKI; SILVA JÚNIOR, 2005; IHS, 2006; MAYO, 2007; SANVITO, 2010; CORDIOLI, 2015).

Tabela 2: Principais cefaleias primárias.

1. MIGRÂNEA OU ENXAQUECA
1.1 Migrânea sem aura
1.2 Migrânea com aura
1.3 Síndromes periódicas da infância comumente precursoras de migrânea
1.4 Migrânea retiniana
1.5 Complicações da migrânea
1.6 Provável migrânea
2. CEFALIA DO TIPO TENSIONAL (CTT)
2.1 CTT episódica infrequente
2.2 CTT episódica frequente
2.3 CTT crônica
2.4 Provável cefaleia do tipo tensional
3. CEFALIA EM SALVAS E OUTRAS CEFALIAS TRIGÊMINO-AUTONÔMICAS
3.1 Cefaleia em salvas
3.2 Hemicrânia paroxística
3.3 Cefaleia de curta duração, unilateral neuralgiforme com hiperemia conjuntival e lacrimejamento (SUNCT)
3.4 Provável cefaleia trigÊMino-autonômica
4. OUTRAS CEFALIAS PRIMÁRIAS
4.1 Cefaleia em facadas
4.2 Cefaleia primária da tosse
4.3 Cefaleia do esforço físico
4.4 Cefaleia primária associada à atividade sexual
4.5 Cefaleia hipócnica
4.6 Cefaleia trovoada primária
4.7 Hemicrânia contínua
4.8 Cefaleia persistente e diária desde o início

Fonte: IHS (2006).

A Tabela 3 apresenta sinais primários de dor que podem caracterizar etiologia secundária de uma cefaleia. Sugere-se que, a presença de um ou mais sinais demande o encaminhamento imediato do paciente ao

especialista e a realização de exames complementares (KRYMCHANTOWSKI; SILVA JÚNIOR, 2005).

Tabela 3: Sinais de alarme no diagnóstico das cefaleias.

Cefaleia que inicia após os 50 anos
Cefaleia de início súbito
Cefaleia com características progressivas (intensidade, frequência e duração)
Cefaleia de início recente em paciente com neoplasia ou HIV
Cefaleia com doença sistêmica (febre, rigidez de nuca, rash cutâneo)
Cefaleia com sinais neurológicos focais (diplopia, hemiparesia, desvio da comissura labial, assimetria de reflexos profundos, alterações na fundoscopia, etc.)
Cefaleia associada a edema de papila

Fonte: IHS (2006).

Uso de antidepressivos tricíclicos no tratamento das cefaleias primárias

De acordo com Krymchantovski e Silva Júnior (2005), somente a prescrição de medicamentos preventivos sem o esclarecimento dos possíveis mecanismos da dor e as razões de sua ocorrência é fato determinante para o insucesso do tratamento. O tratamento das cefaleias primárias divide-se em agudo e preventivo. Cogita-se o tratamento preventivo quando o paciente apresenta mais de duas crises incapacitantes e com sérios prejuízos sociais, emocionais e laborais e não responde satisfatoriamente ao tratamento abortivo de crise (KRYMCHANTOWSKI; SILVA JÚNIOR, 2005; SPRINGS, 1996).

Fundamentalmente, qualquer medicamento para tratar uma cefaleia primária deve ser introduzido em doses baixas dando preferência pela monoterapia nos casos mais simples e reavaliando o caso a cada dois ou três meses.

Dentre a classe dos antidepressivos, os derivados dos tricíclicos (recebem este nome em razão de sua estrutura química que contém três anéis) 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*

e o antagonismo 5-HT₂. A diminuição da densidade dos receptores beta-adrenérgicos centrais, a inibição da receptação 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 (SAPER et al., 1993; KRYMCHANTOWSKI; SILVA JÚNIOR, 2005; MAGYAR et al., 2015; STAHL, 2017).

Ademais, sabe-se que os antidepressivos tricíclicos são antagonistas dos receptores de histamina H₁, alfa-adrenérgicos e colinérgicos muscarínicos, além de bloquearem os canais de sódio sensíveis à voltagem (STAHL, 2017).

Em razão do amplo espectro de ações farmacológicas possíveis, o uso dos antidepressivos tricíclicos acarreta em quatro outras grandes ações farmacológicas indesejáveis: (1) bloqueio dos receptores colinérgicos muscarínicos, dos receptores H₁-histamínicos dos receptores alfa₁-adrenérgicos e dos canais de sódio sensíveis à voltagem. O bloqueio desses receptores (ação anti-histamínica) é responsável por duas das principais ações adversas dos antidepressivos tricíclicos, a saber, a sedação e o aumento de peso. Por outro lado, o bloqueio dos receptores colinérgicos muscarínicos M₁ (ação anticolinérgica) induz o ressecamento da mucosa oral, visão turva, retenção urinária e a constipação intestinal; (3) o bloqueio dos receptores alfa₁-adrenérgicos provoca hipotensão ortostática e tontura; (4) por fim, o bloqueio nos canais de sódio sensíveis a voltagem (VSSC) no coração e no cérebro, em superdosagem, pode causar coma e convulsões em virtude de suas ações no sistema nervoso central, além de arritmias cardíacas e morte, tende em vista as ações cardíacas periféricas (MAGYAR et al., 2015; YU; HAN, 2015; STAHL, 2017).

Amitriptilina

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 (FREITAG; SCHOLOEMER, 2014; BANZI, et al., 2015; CORDIOLI, et al., 2015; MAGYAR et al., 2015; YU; HAN, 2015; STAHL, 2017).

O tratamento para dores crônicas (inclusive cefaleias primárias) emprega 12,5mg inicialmente, aumentando a dose lentamente até 75-100mg, se houver necessidade. Seu efeito analgésico costuma ser evidente a partir da primeira semana de uso e é independente da ação antidepressiva (FAN et al., 2014; BANZI, et al., 2015; CORDIOLI, et al., 2015; YU; HAN, 2015; STAHL, 2017).

A amitriptilina suscita a inibição da receptação da noradrenalina e da serotonina (esta última em proporção mais acentuada). 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) (FAN et al., 2014; BANZI, et al., 2015; CORDIOLI, et al., 2015; MAGYAR et al., 2015; YU; HAN, 2015; STAHL, 2017).

Clomipramina

Amida terciária do grupo dos antidepressivos tricíclicos, a clomipramina é bem absorvida via oral e sofre intensa desmetilação durante o metabolismo hepático de primeira passagem em que forma seu principal metabólito, a saber, a desmetilclomipramina. Tendo em vista este processo, a biodisponibilidade da clomipramina é reduzida em, pelo menos, 62%. A eliminação da droga ocorre em primeira ordem e seu pico de concentração pode ser apreciado entre 2 a 6 horas. Como sua meia-vida

de eliminação é de em torno de 24 horas, a administração deve ser feita 1 vez ao dia. A excreção é via renal (TRIMBLE, 1990; CORDIOLI, et al., 2015; YU; HAN, 2015; STAHL, 2017).

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 (CORDIOLI et al., 2015; STAHL, 2017).

Inibidora da receptação da noradrenalina e da serotonina, a clomipramina também tem afinidade por receptores colinérgicos (ACh), adrenérgicos (α_1), histamínicos (H_1), serotoninérgicos ($5-HT_2$) e dopaminérgicos (DA). Seu efeito noradrenérgico pode ser devido, ao menos em parte, a ação do metabólito desmetilclomipramina, que ocasiona a inibição da receptação da noradrenalina com uma meia-vida de 96 horas, logo sua ação serotoninérgica é robusta (CORDIOLI et al., 2015; STAHL, 2017).

Dentre suas principais indicações, destacam-se o tratamento da depressão, enurese, cataplexia e dores crônicas.

Nortriptilina

Nortriptilina é o metabólito ativo da amitriptilina que, após sofrer desmetilação, se transforma em um composto mais noradrenérgico. Tem boa absorção via oral e alta taxa de ligação a proteínas plasmáticas. Sua meia-vida é mais alta em idosos (90 horas) quando comparada a jovens (12 a 56 horas) (FREITAG; SCHOLOEMER, 2014; CORDIOLI et al., 2015; MAGYAR et al., 2015; YU; HAN, 2015; STAHL, 2017).

Considerada juntamente com a amitriptilina e os betabloqueadores como drogas de primeira linha para o tratamento de cefaleias crônicas. Geralmente o tratamento combinado com atenolol (25-100mg/dia) e 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-

10mg/dia) (SAPER; DODICK; GLADSTONE, 2005; STANCIOLLI et al., 2006; SILVA-NETO, ALMEIDA; BERNARDINO, 2014; CORDIOLI et al., 2015; MAGYAR et al., 2015; STAHL, 2017).

A nortriptilina – semelhantemente a amitriptilina – bloqueia predominantemente a receptação da noradrenalina nos neurônios pré-sinápticos, conseqüentemente, há o aumento dos neurotransmissores na fenda sináptica. Atua em menor intensidade nos receptores α_1 , H_1 , 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 (SILVA-NETO; ALMEIDA; BERNARDINO, 2014; FREITAG; SCHOLOEMER, 2014; CORDIOLI et al., 2015; STAHL, 2017).

Imipramina

A imipramina foi o primeiro medicamento da classe dos antidepressivos tricíclicos a ser produzido. É bem absorvido quando ingerido via oral ligando-se com 90,1% a proteínas plasmáticas. Metabolizada no fígado pelo citocromo *P450-2D6* onde é originado seu metabólito ativo, a desipramina. Possui uma meia-vida de 5 a 30 horas sendo predominantemente excretado via renal (HAENISCH; BÖNISH, 2011; UNDURRAGA et al., 2012; FREITAG; SCHOLOEMER, 2014; CORDIOLI et al., 2015).

Estima-se que haja efeito terapêutico no tratamento preventivo das cefaleias após três semanas de uso. A literatura refere que a droga seja introduzida em sua menor dose (25mg) inicialmente, aumentando a dose gradativamente até 75mg (ZUKERMAN et al., 1999), embora haja informações na literatura de doses de 100mg apresentem algum efeito terapêutico (KRYMCHANTOWSKI; MOREIRA FILHO, 1999). Interessante salientarmos a existência da desipramina, amina secundária com potente inibidor de receptação da noradrenalina e que quase não apresenta ação

pelos receptores 5-HT₂ e a dopamina, além de fraca afinidade pelos receptores ACh, alfa₁ e H₁ quando comparada a imipramina. Outro benefício é a baixa cardiotoxicidade e poucos efeitos colinérgicos e anti-histamínicos. Entretanto, esta droga pode exercer influência sobre a pressão arterial incitando quedas consideráveis desta. A desipramina não é comercializada no Brasil (SALLEE; POLLOCK, 1990; GILLMAN, 2007; FREITAG; SCHOLOEMER, 2014; CORDIOLI et al., 2015).

Duloxetina

Inibidor seletivo de receptação da serotonina e noradrenalina, a duloxetina é rapidamente absorvida via oral e possui meia-vida de 12 horas. É metabolizada pelo fígado via citocromos P450-1A2-2D6 e excretada via renal. Possui a peculiaridade de inibir a CYP2D6 de forma potente, interferindo de forma significativa na metabolização de outros fármacos como a desipramina.

Além ação antidepressiva, a duloxetina possui considerável ação analgésica. O tratamento para condições dolorosas como neuropatia diabética, fibromialgia, cefaleias pode ser iniciado com 20mg atingindo a dose máxima de 120mg por dia. Evidências sugerem melhoras dos sintomas de condições dolorosas associados à depressão (LUNN; HUGHES; WIFFEN, 2014; CORDIOLI et al., 2015).

Doxepina

Como outras, a doxepina é uma amina terciária do grupo dos tricíclicos, sendo um antidepressivo tricíclico derivado dos dibenzozepínicos, é responsável pela impossibilidade da recaptura da noradrenalina na fenda sináptica, além de alguns efeitos anti-histamínicos, serotoninérgicos e anticolinérgicos. É completamente absorvida via oral e tem alta taxa de ligação proteica. O pico de concentração é atingido entre 2 e 8 horas após

a ingestão curtindo uma meia vida de 6 a 17 horas, logo é um medicamento que permite uma única dosagem ao dia. Evidências sugerem que o fracionamento da droga pode atenuar seus efeitos colaterais (mais comuns: boca seca, constipação e ganho de peso – estes últimos semelhantemente a amitriptilina – hipotensão postural – este pede atenção na administração em idosos – sedação, sonolência – comum também nos tratamentos com venlafaxina e desvenlafaxina – tontura – de forma similar a apresentada no tratamento com a flunarizina, os chamados “efeitos parkinsonianos” – e visão borrada. O metabólito ativo produzido é a desmetildoxepina cuja meia-vida é de 51 horas. As enzimas CYP2D6 e CYP1A2 são responsáveis pela hidroxilação e desmetilação, respectivamente, duas fases principais da metabolização da doxepina (SCHATZBERG; NEMEROFF, 2009; KARPA; CAVANAUGH; LAKOSKI, 2002; FREITAG; SCHOLOEMER, 2014; CORDIOLI et al., 2015; YU; HAN, 2015).

Seu efeito sobre condições dolorosas acontece devido à sua ação sobre os receptores H1 e H2, além de sua aplicabilidade na cefaleia (principalmente a tensional), fibromialgia, há evidências sólidas do uso da doxepina na dermatologia para o tratamento de dermatites atópicas, como antipruriginoso, tanto sob a forma oral quanto sob a de creme de uso tópico.

A posologia indicada para tratamento de cefaleias e outras condições dolorosas é, via oral, inicialmente de 25 mg três vezes ao dia, com a possibilidade de aumentar a dose, se necessário, até 50 mg três vezes ao dia (ressalta-se que, devido aos efeitos adversos, em idosos, a posologia inicial indicada é de 10 a 50mg ao dia. Pacientes com depressão podem necessitar de doses de 300mg/dia conforme o caso. Ressalta-se que, devido aos efeitos adversos, em idosos, a posologia recomendada é de 10 a 50 mg.

Outras drogas de ação terapêutica

Outras drogas de uso comum para o tratamento das cefaleias e que podem ser empregadas como tratamento complementar são os analgésicos

comuns e anti-inflamatórios não esteroidais como dipirona (2g associada a 550mg de naproxeno sódico) pode ser um bom abortivo de crise. O uso de anti-inflamatórios não esferoidais é sugerido, porém seu uso contínuo não é recomendado tendo em vista os problemas gástricos decorrentes. Contudo, os mais seguros são naproxeno sódico, o ibuprofeno, o paracetamol, e, para os casos em que há predominância de sintomas de caráter tensional, a ciclobenzapina (10mg) (SBC, 2001; FAN et al., 2014).

O uso de outros antidepressivos como a venlafaxia, a desvenlafaxina e a fluoxetina (inibidores seletivos de receptação da serotonina) estão sendo explorados e já apresentam potencial terapêutico confiável (KRYMCHANTOWSKI; MOREIRA FILHO, 1999; NASCIMENTO, 1999; FREITAG; SCHOLOEMER, 2014; YU; HAN, 2015). Outras drogas como os beta-bloqueadores são amplamente utilizados como alternativa profilática principalmente para cefaleias primárias crônicas como a enxaqueca (STNACIOLI et al., 2006).

Figura 1: Nível de evidência de medicamentos utilizados no tratamento da cefaleia.

Droga	Posologia (mg/dia) #* tomadas/dia	Efeitos adversos	Eficácia	Classe de evidência
Beta-bloqueadores		++		
Propranolol	40 - 240 (2 a 3)	Hipotensão arterial, bradicardia, sonhos vívidos, pavor noturno, insônia, astenia, impotência sexual, broncoespasmo, depressão.	+++	I
Atenolol	25 - 100 (1 a 2)		+++	I
Antidepressivos tricíclicos		++		
Amitriptilina	12,5 - 75 (1 a 3)	Sonolência, ganho de peso, constipação intestinal, taquicardia, secura de mucosas, hipotensão postural, aumento da perspiração, alterações da libido, retenção urinária.	+++	I
Nortriptilina	10 - 75 (1 a 3)		+++	II
Bloqueadores dos canais de cálcio		+++		
Flunarizina	5 - 10 (1)	Sonolência, ganho de peso, depressão, síndromes extrapiramidais, astenia, dores musculares, parestesias.	+++	I
Anticonvulsivantes		++		
Ácido valproico	500-1.500 (2 a 3)	Sonolência, ganho de peso, tremor, alopecia, ataxia, epigastralgia, náuseas, hepatopatia. Efeitos gastrointestinais de maior frequência e intensidade com ácido valproico.	+++	I
Divalproato de sódio	500-1500 (1 a 2)		+++	I
Topiramato	25 - 200 (1 a 3)	Sonolência, parestesias, perda de peso, alterações cognitivas, alterações no paladar, anorexia, diarreia, predisposição anefroalcalinose.	++	II

Fonte: Stnacioli et al. (2006).

A Figura 1 demonstra que, em termos de evidência científica, os antidepressivos tricíclicos são a segunda escolha para no tratamento da cefaleia permanecendo atrás apenas dos beta-bloqueadores. Ressalta-se que a amitriptilina é o medicamento mais seguro para esta finalidade. As demais drogas, imprimamina, doxepina e duloxetina apresentam nível de evidência mais baixo, contudo sugere-se o tratamento quando os efeitos adversos da amitriptilina e nortriptilina não são bem tolerados (STNACIOLI et al., 2006; FAN et al., 2014; BANZI et al., 2015; CORDIOLI, et al., 2015; MAGYAR et al., 2015; YU; HAN, 2015; STAHL, 2017).

Interações Medicamentosas

Os antidepressivos tricíclicos têm alta probabilidade de causar efeitos adversos quando administrados concomitantemente com outros fármacos. Há evidências de seus efeitos potencializadores do álcool, analgésicos e anti-hipertensivos. Salienta-se em especial, a ação potencialmente letal que os tricíclicos têm com preparados de anestésicos locais e a lidocaína (RANG; DALE, 2007; CORDIOLI et al., 2015; MAGYAR et al., 2015).

Barbitúricos podem reduzir os níveis plasmáticos dos tricíclicos e o efeito contrário (aumento dos níveis plasmáticos) podem ocorrer quando associados a uso concomitante com neurolépticos como a clorpromazina, o haloperidol e a levomepromazina, por exemplo. Outra interação que merece destaque é a da amitriptilina e o metilfenidato que pode ocasionar hipertensão arterial e aumento da estimulação do sistema nervoso central (RANG; DALE, 2007; CORDIOLI et al., 2015; MAGYAR et al., 2015; KLEIN, 2017).

CONCLUSÕES

As cefaleias primárias são as mais frequentes na prática clínica, com especial prevalência as do tipo tensional, migranosa, crônica diária e em salvas.

Os antidepressivos tricíclicos têm eficácia comprovada tendo em vista sua ação bloqueadora da receptação da serotonina e da noradrenalina. Percebe-se com este estudo que a ação antidepressiva dos tricíclicos independe da ação específica analgésico-profilática nas condições dolorosas. As drogas tricíclicas também são úteis na diminuição ou remissão dos sintomas depressivos, ansiosos, na insônia, dores tensionais e nas cefaleias por abuso de analgésicos. A posologia indicada geralmente é abaixo da prescrita para o tratamento da depressão com vistas a diminuir ou evitar reações adversas.

Sugere-se que novos estudos avaliem as propriedades farmacoterapêuticas de outras drogas antidepressivas como a duloxetina, doxetina, imipramina (tricíclicas) e de drogas tetracíclicas como a mirtazapina, tendo em vista a pobre literatura encontrada na área quando comparada aos estudos sobre o desempenho da amitriptilina nas mesmas doenças como as cefaleias primárias, por exemplo.

REFERÊNCIAS

BANZI, R.; CUSI, C.; RANDAZZO, C.; STERZI, R.; TEDESCO, D.; MOJA, L. Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) and serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors (SNRIs) for the prevention of tension-type headache in adults. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, v. 5, 2015. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25931277> >. Acesso em: 12 ago. 2018.

CAMPESSATO, E.A.; MARQUEZ, C.E.B.S. Uso de gabapentina no tratamento da dor neuropatia e do topiramato na enxaqueca. **Revista Saúde e Desenvolvimento**, v. 1, n. 1, p. 8-19, 2012.

CORDIOLI, A.V.; GALLOIS, C.B.; ISONAL, L. **Psicofármacos**: consulta rápida. Porto Alegre: Artmed, 2015.

FAN, W.; YUHUA, L. V.; YING, G.; LI, W.; ZHOU, J. Pilot study of amitriptyline in the prophylactic treatment of medication-overuse headache: a 1-year follow-up. **Pain Medicine**, v.15, ed. 10, p.1803-10, 2014.

FREITAG, F.G.; SCHLOEMER, F. Medical management of adult headache. **Otolaryngol. Clin. North. Am.**, v. 47, n. 2, p. 221-37, 2014.

GIL, A.C. **Métodos e Técnicas de Pesquisa Social**. 5. Ed. São Paulo: Atlas, 2006.

GILLMAN, P.K. Tricyclic antidepressant pharmacology and therapeutic drug interactions updated. **Br. J. Pharmacol.**, v.151, n. 6, p.737-48, 2007.

GUIA DA CLÍNICA MAYO SOBRE DOR DE CABEÇA. **Como controlar a dor de cabeça e reduzir seu impacto na vida cotidiana.** Jerry Swanson Org. Tradução de Marcos José da Cunha, Rio de Janeiro: Anima, 2007.

HAENISCH, B.; BÖNISCH, H. Depression and antidepressants: insights from knockout of dopamine, serotonin or noradrenaline reuptake transporters. **Pharmacol. Ther.**, v.129, n. 3, p. 352-68, 2011.

INTERNATIONAL HEADACHE SOCIETY. **The international classification of headache disorders.** 2. ed. Tradução de Sociedade Brasileira de Cefaleia. São Paulo: Alaúde Editorial, 2006.

KARPA, K. D.; CAVANAUGH, J. E.; LAKOSKI, J. M. Duloxetine pharmacology: profile of a dual monoamine modulator. **CNS Drug. Rev.**, v.8, n. 4, p. 361-76, 2002.

KLEIN, D.; COLET, C.F. Uso de cloridrato de metilfenidato por pacientes pediátricos. **Biomotriz**, v. 11, n. 1, p. 81-100, 2017.

KRYMCHANTOWSKI, A.V.; MOREIRA FILHO, P.F. Atualização do tratamento profilático das enxaquecas. **Arq. Neuropsiquiatr.**, v. 57, n. 2-b, p.513-19, 1999.

KRYMCHANTOWSKI, A.V.; SILVA JÚNIOR, A.A. Cefaleias primárias. **Revista Brasileira de Medicina**, p. 134-51, 2009. obtido em: < http://www.moreirajr.com.br/revistas.asp?fase=r003&id_materia=4044 >. Acesso em: 03 ago. 2018.

LUNN, M.P.; HUGHES, R.A.; WIFFEN, P.J. Duloxetine for treating painful neuropathy, chronic pain or fibromyalgia. **Cochrane Database Syst. Rev.**, n. 1, 2014. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24385423> >. Acesso em: 05 ago. 2018.

MAGYAR, M.; CSÉPÁNY, E.; GYÜRE, T.; BOZSIK, G.; BERENCZKI, D.; ERTSEY, C. A triciklusos antidepresszívumok helye a fejfájások kezelésében. **Neuropsychopharmacol Hung**, v.17, n. 4, p. 177-182, 2015.

NASCIMENTO, E.D. Profilaxia da migrânea: estudo aberto com a venlafaxia em 42 pacientes. **Arq. Neuro-Psiquiatr.**, v. 56, n. 4, p. 744-746, 1998.

QUEIRÓZ, L.P.; PERES, M.F.P.; PIOVESAN, E.J.; KOWACS, F.; CICIARELLI, M.C.; SOUZA, J.A.; KUKERMAN, E. A. A Nationwide population-based study of migraine in Brazil. **Cephalgia**, v. 29, p. 642-49, 2009.

RANG, H.P.; DALE, M.M.; RITTER, J.M.; FLOWER, R. **Farmacologia**. 6. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2008.

ROESLER, C.A.P. O uso do topiramato na profilaxia da migrânea. **Rev. Bras. De Clínica Terapêutica**, v. 41, n. 1, p. 03-10, 2015.

SBC. Sociedade Brasileira de Cefaleias. 2017. Disponível em: < <https://www.sbcefaleia.com.br> >. Acesso em: 14 jul. 2018.

SBED. Sociedade Brasileira para Estudo da Dor. 2017. Disponível em: < http://www.sbed.org.br/materias.php?cd_secao=76&codant=&friurl=_O-que-e-Dor- >. Acesso em: 14 jul. 2018.

SALLEE, F.R.; POLLOCK, B.G. Clinical pharmacokinetics of imipramine and desipramine. **Clin Pharmacokinet**, v.18, n. 5, p. 346-64, 1990.

SANVITO, W.L. **Propedêutica neurológica básica**. 2. ed. São Paulo: Editora Atheneu, 2010.

SAPER, J. R.; SILBERSTEIN, S. et al. **Handbook of headache management**. Williams & Wilkins, 1993.

SAPER, J. R.; DODICK, D.; GLADSTONE, J. P. Management of chronic daily headache: challenges in clinical practice. **Headache**, v. 45, n.1, p. 74-85, 2005.

SELING, F.A.; SOUZA FILHO, N.F.S.; KOWACS, P.A.; MENDEL, E. Evolução clínica da enxaqueca após oclusão percutânea de forame oval patente. **Rev. Bras. Cardiologia Invasiva**, v. 16, n.1, p. 91-94, 2008.

SHATZBERG, A.F.; NEMEROFF, C.B. **The American Psychiatric Publishing textbook of psychopharmacology**. 4. ed. Washington: American Psychiatric Publishing, 2009.

SILVA-NETO, R.P.; ALMEIDA, K.J.; BERNARDINO, S.N. Analysis of the duration of migraine prophylaxis. **J. Neurol. Sci.**, v. 337, n. 1-2, p. 38-41, 2014.

SPRINGS, E.L.H. **Preventive pharmacological treatment**. In: NEWTON, K. Management of migraine. Butterworth-Heinemann Editors, 1996, p. 65-104.

STAHL, S.M. **Psicofarmacologia: bases neurocientíficas e aplicações práticas**. 4. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2017.

STANCIOLI, F.G.; VASCONCELOS, L.P.B.; LEAL, J.C.; SILVA JÚNIOR, A.A.; GOMEZ, R.S.; TEIXEIRA, A.L. Cefaleia crônica diária. **Revista Brasileira de Medicina**, v. 64, n. ½. Disponível em: <

http://www.moreirajr.com.br/revistas.asp?fase=r003&id_materia=4447 >. Acesso em: 05 de agosto de 2018.

STOVNER, L.J.; ZWART, J.-A.; HAGEN, K.; TERWINT, G.M.; PASCUAL, J. Epidemiology of headache in Europe. **European Journal of Neurology**, v. 13, n. 4, p. 333-345, 2016.

TEIXEIRA, M.J. O que é dor? SBED, Sociedade Brasileira para Estudo da Dor 2017. Disponível em: <
http://www.sbed.org.br/materias.php?cd_secao=76&codant=&friurl=-O-que-e-Dor->. Acesso em: 14 jul. 2018.

TRIMBLE, M.R. Worldwide use clomipramine. **J. Clin. Psychiatry**, v. 51, sup. 51-4, 1990.

UNDURRAGA, J.; TONDO, L.; SCHALKWIKK, S.; VIETA, E.; BALDESSARINI, R.J. Re-analysis of the earliest controlled trials of imipramine. **J Affect Disord**, v.147, n. 1-3, p. 451-4, 2012.

YU, S.; HAV, X. Update of chronic tension-type headache. **Curr. Pain Headache Rep.**, v.19, n.1, p. 469, 2015.

ZUCKERMANN, E.; FERNANDO, M.; PERES, P.; KAUP, A. O. Enxaqueca. **Revista Brasileira de Medicina**, v. 56, n. 12, p. 83-90, 1999.