

INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

PROFILAXIA MEDICAMENTOSA DA ENXAQUECA: ESTADO DA ARTE

Trabalho submetido por
Margarida Teixeira Rodrigues
para a obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

outubro de 2023

INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

PROFILAXIA MEDICAMENTOSA DA ENXAQUECA: ESTADO DA ARTE

Trabalho submetido por
Margarida Teixeira Rodrigues
para a obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

Trabalho orientado por
Prof. Doutora Isabel Margarida Costa

outubro de 2023

Dedicatória

Aos meus queridos pais,
a maior alegria que sei que lhes podia dar neste preciso momento.

“A persistência é o caminho do êxito.”

Charles Chaplin

Agradecimentos

Antes de mais, gostaria de agradecer à Prof. Doutora Isabel Margarida Costa, por ter aceitado orientar esta monografia e por toda a ajuda e apoio prestados desde o início. Ainda, pela disponibilidade, dedicação e simpatia com que sempre me presenteou. O seu papel foi fundamental! Por tudo isto, o meu muito obrigada!

Aos meus pais, por todo o amor, por serem o meu pilar, por acreditarem incondicionalmente em mim e nas minhas capacidades e por me motivarem sempre a ser mais, e melhor. Orgulhar-vos foi o que me motivou durante este percurso e assim será sempre! O caminho foi longo e parecia nunca mais terminar, mas está aqui, por vocês e para vocês!

Ao meu irmão, por me mostrar que a força de vontade supera todos os obstáculos, pelas palavras certas nos momentos certos e por ser para mim uma constante fonte de inspiração.

A toda a minha família, por estarem sempre presentes em todas as etapas da minha vida e por me fazerem sentir que não há melhor do que voltar a casa.

Ao Diogo, obrigada por todo o amor, carinho e acima de tudo amizade. Por me apoiar em tudo e por me trazer a calma e a tranquilidade nos momentos de maior aperto.

Ao Francisco, ao Miguel e à Catarina, os melhores amigos que podia ter feito! Obrigada por terem estado presentes em todos os momentos bons e menos bons, do início ao fim. Por todo o companheirismo e amizade gigante. Sem vocês não teria sido a mesma coisa!

À Leonor e à Diana, as minhas companheiras de todas as horas, por serem conforto, por me fazerem sentir em casa, por terem sempre uma palavra amiga e por estarem sempre disponíveis para o que for preciso. Os meus dias não seriam os mesmos sem vocês e sem as peripécias aleatórias do 1º frente!

Ainda, um obrigada enorme também a todos os amigos que fiz durante este 5 anos, por tornarem o meu percurso académico mais bonito. E aos meus amigos de sempre, obrigada por permanecerem.

Por fim, a esta *Muy Noble Academia*, Egas Moniz, por tudo o que de incrível me trouxe durante estes 5 anos e por todos os ensinamentos.

Resumo

A enxaqueca é uma doença neurológica crónica, bastante prevalente a nível mundial, que afeta todas as faixas etárias. Pode ser classificada, de acordo com a frequência com que se apresenta, em enxaqueca episódica ou enxaqueca crónica. O seu sintoma mais comum é a cefaleia, mas surge geralmente acompanhada de outros sintomas, inerentes à sua fisiopatologia.

Os critérios de diagnóstico preconizados na 3ª edição da Classificação Internacional de Cefaleias permitem ainda distinguir diversos subtipos da enxaqueca. O diagnóstico tem também como base a história clínica do doente, sendo as doenças do foro psiquiátrico e as doenças cardiovasculares as comorbilidades mais associadas à enxaqueca.

Apesar de não ter cura, a enxaqueca pode ser controlada com a ajuda de terapêutica profilática ou terapêutica aguda. O objetivo desta monografia passa por apresentar as várias opções medicamentosas utilizadas na profilaxia da enxaqueca.

O tratamento profilático da enxaqueca pretende reduzir a frequência das crises e pode ser farmacológico ou não farmacológico. A nível farmacológico destacam-se: fármacos β -bloqueadores; fármacos bloqueadores dos canais de cálcio; fármacos antidepressivos; fármacos antiepiléticos/anticonvulsivantes; toxina botulínica tipo A; anticorpos monoclonais anti-CGRP/anti-recetor de CGRP, sendo estes últimos a única classe desenvolvida especificamente para atuar na prevenção da enxaqueca. A terapêutica não farmacológica deve passar por modificações do estilo de vida e intervenções alternativas, ideais para doentes que apresentem contraindicações a alguns medicamentos.

A enxaqueca pode impactar negativamente a vida do doente em vários níveis, não só ao nível dos sintomas debilitantes que apresenta, mas também pelas consequências a nível da vida pessoal, social e profissional. O farmacêutico pode desempenhar aqui um importante papel, fornecendo o aconselhamento, acompanhamento e educação do doente, vitais para assegurar a adesão ao tratamento.

Palavras-chave: enxaqueca; profilaxia; terapêutica; fármacos

Abstract

Migraine is a chronic neurological disease prevalent worldwide that affects all age groups. It can be categorized according to its frequency into episodic and chronic migraines. The most common symptom is headache, but it is usually accompanied by other symptoms that are inherent to its pathophysiology.

The diagnostic criteria recommended in the 3rd edition of the International Classification of Headache Disorders also make it possible to distinguish between the various migraine subtypes. The diagnosis is also based on the patient's clinical history, with psychiatric disorders and cardiovascular diseases being the most associated comorbidities.

Although migraine cannot be cured, it can be controlled using prophylactic or acute therapy. The aim of this monograph was to present various drug options for migraine prophylaxis. Prophylactic treatment for migraine aims to reduce the frequency of attacks and can be pharmacological or non-pharmacological. Pharmacological treatments include β -blockers, calcium channel blockers, antidepressants, antiepileptic/anticonvulsant drugs, botulinum toxin type A, and anti-CGRP/anti-CGRP receptor monoclonal antibodies, with the latter being the only class developed specifically to prevent migraine. Non-pharmacological therapy should include lifestyle changes and alternative interventions, ideal for patients who have contraindications to certain medications.

Migraine can have a negative impact on a patient's life on several levels, not only in terms of the debilitating symptoms it causes but also the consequences for personal, social, and professional life. Pharmacists can play an important role in providing counseling, monitoring, and patient education that are vital for ensuring adherence to treatment.

Keywords: migraine; prophylaxis; therapeutics; drugs

Índice

Resumo	1
Abstract	3
Índice	5
Índice de Figuras	7
Índice de Tabelas	9
Lista de Abreviaturas.....	11
1. Introdução	13
2. Classificação da enxaqueca.....	15
2.1. Enxaqueca sem aura	15
2.1.1. Tipos de enxaqueca sem aura	16
2.2. Enxaqueca com aura.....	16
2.2.1. Tipos de enxaqueca com aura.....	17
2.3. Outros tipos de enxaqueca.....	19
3. Diagnóstico da enxaqueca	21
3.1. Critérios de diagnóstico	21
3.2. Testes de diagnóstico.....	21
4. Causas e fatores desencadeantes	23
4.1. A influência da genética	24
4.1.1. Doenças poligénicas da enxaqueca.....	25
4.1.2. Doenças monogénicas da enxaqueca.....	26
5. As fases da enxaqueca e os seus mecanismos subjacentes	29
6. Epidemiologia da enxaqueca	33
6.1. Prevalência.....	33
6.2. Incidência.....	35
7. Comorbilidades associadas	37
8. Profilaxia da enxaqueca	39

8.1. Tratamento farmacológico.....	40
8.1.1. Fármacos β -bloqueadores	40
8.1.1.1. Propranolol	43
8.1.1.2. Metoprolol	44
8.1.2. Fármacos bloqueadores dos canais de cálcio	45
8.1.2.1. Flunarizina	46
8.1.3. Fármacos antidepressivos	47
8.1.3.1. Amitriptilina	48
8.1.3.2. Venlafaxina.....	49
8.1.4. Fármacos antiepiléticos/anticonvulsivantes	50
8.1.4.1. Topiramato	50
8.1.4.2. Valproato	51
8.1.5. Toxina botulínica tipo A.....	52
8.2. Tratamento não farmacológico	56
8.2.1. Modificações do estilo de vida	57
8.2.2. Intervenções alternativas	59
8.2.2.1. Terapia cognitivo-comportamental.....	59
8.2.2.2. Biofeedback	60
8.2.2.3. Técnicas de relaxamento	60
8.2.2.4. Neuromodulação.....	60
8.2.2.5. Nutracêuticos	62
9. Inovações ao nível da terapêutica farmacológica	65
9.1. Fremanezumab.....	67
9.2. Galcanezumab	67
9.3. Eptinezumab	68
9.4. Erenumab.....	69
10. Resumo farmacoterapêutico	71
11. Conclusão	73
12. Referências bibliográficas.....	75

Índice de Figuras

Figura 1 - Duração média e sintomas de cada uma das fases da enxaqueca.	31
Figura 2 - Prevalência da enxaqueca a nível global (a roxo) e em Portugal (a verde), em ambos os sexos e para todas as idades.....	34
Figura 3 - Prevalência da enxaqueca a nível global para o sexo feminino (a verde) e sexo masculino (a roxo).	34
Figura 4 - Prevalência da enxaqueca em Portugal para o sexo feminino (a verde) e sexo masculino (a roxo).	34
Figura 5 - Incidência da enxaqueca a nível global para o sexo feminino (a verde) e sexo masculino (a roxo).	35
Figura 6 - Incidência da enxaqueca em Portugal para o sexo feminino (a verde) e sexo masculino (a roxo).	36
Figura 7 - Locais e doses de injeção com toxina botulínica tipo A na profilaxia da enxaqueca crónica.....	55
Figura 8 - Locais de injeção adicional da toxina botulínica tipo A.	55
Figura 9 - Dispositivos de neuromodulação disponíveis em Portugal.	62
Figura 10 - Resumo do tratamento farmacológico profilático da enxaqueca.....	72

Índice de Tabelas

Tabela 1 - Tipos e subtipos de enxaqueca não tão prevalentes quanto a enxaqueca sem aura e com aura.....	19
Tabela 2 - Critérios de diagnóstico para a enxaqueca da ICHD-3.	22
Tabela 3 - Comorbilidades da enxaqueca.....	38
Tabela 4 - Recomendações terapêuticas de acordo com as sociedades científicas.	43
Tabela 5 - Informações sobre os nutracêuticos sugeridos na terapêutica profilática da enxaqueca.	63
Tabela 6 - Características dos mAbs aprovados para tratamento profilático da enxaqueca.	70

Lista de Abreviaturas

ADT - Antidepressivos tricíclicos

AHS/AAN - Sociedade Americana de Cefaleias/Academia Americana de Neurologia (*American Headache Society/American Academy of Neurology*)

AVC - Acidente vascular cerebral

BCC - Bloqueadores dos canais de cálcio

BHE - Barreira hematoencefálica

CGAS - Estudos de associação de genes candidatos (*Candidate Gene Association Studies*)

CGRP - Péptido relacionado ao gene da calcitonina (*Calcitonin Gene-Related Peptide*)

CHS - Sociedade Canadina de Cefaleias (*Canadian Headache Society*)

CLR - Recetor semelhante ao recetor da calcitonina (*Calcitonin Receptor-Like Receptors*)

CSD - Depressão alastrante cortical (*Cortical Spreading Depression*)

CTR - Recetor da calcitonina (*Calcitonin Receptor*)

DPOC - Doença pulmonar obstrutiva crónica

EFNS - Federação Europeia das Sociedades de Neurologia (*European Federation of Neurological Societies*)

EHF - Enxaqueca hemipléica familiar

EMA - Agência Europeia de Medicamentos (*European Medicines Agency*)

FDA - U.S. Food and Drug Administration

GBD - *Global Burden of Disease Study*

GWAS - Estudos de associação de genoma (*Genome-Wide Association Studies*)

ICHD-3 - 3ª edição da Classificação Internacional de Cefaleias (*International Classification of Headache Disorders, 3rd Edition*)

IHS - Sociedade Internacional de Cefaleias (*International Headache Society*)

IRSN - Inibidores da recaptação da serotonina e noradrenalina

mAbs - Anticorpos monoclonais (*Monoclonal antibodies*)

MiGRA - Associação Portuguesa de Doentes com Enxaqueca e Cefaleias

PHDA - Perturbação de hiperatividade e défice de atenção

PREEMPT - *Phase III REsearch Evaluating Migraine Prophylaxis Therapy*

RAMP1 - Proteína modificadora da atividade do recetor 1 (*Receptor Activity Modifying Protein 1*)

RM - Ressonância Magnética

SNC - Sistema Nervoso Central

SNP - Polimorfismos de nucleótido único (*Single Nucleotide Polymorphism*)

SPC - Sociedade Portuguesa de Cefaleias

STR - Repetições curtas em tandem (*Short Tandem Repeats*)

TAC - Tomografia Axial Computadorizada

TCC - Terapia cognitivo-comportamental

U - Unidades

1. Introdução

A enxaqueca caracteriza-se como uma perturbação neurológica altamente prevalente na sociedade. Esta atinge cerca de 18% das mulheres e 6% dos homens a nível mundial (Aguilar-Shea & Diaz-de-Teran, 2022), sendo classificada, também mundialmente, como a segunda causa específica de anos vividos com incapacidade (*GDB Results*, 2019). É mais comum entre os 25-55 anos mas pode afetar todas as idades, incluindo a infância. Sabe-se ainda que cerca de 50% dos doentes que sofrem de enxaqueca necessita de faltar ao trabalho, em média, 4 dias por mês (Burch et al., 2019). A sua principal característica clínica é a cefaleia, maioritariamente unilateral, contundo, a natureza incapacitante da mesma deve-se ainda ao facto de se apresentar geralmente acompanhada de outros sintomas, tais como náuseas, vómitos, fotofobia, fonofobia, entre outros (*MiGRA*, 2023).

É considerada uma doença crónica, podendo influenciar a suscetibilidade a outras doenças e estar associada a outras comorbilidades, pelo que é importante fazer o diagnóstico da enxaqueca assim que os primeiros sintomas se tornem evidentes. O diagnóstico é feito com recurso a critérios clínicos que integram a 3ª edição da Classificação Internacional de Cefaleias (ICHD-3) (Ashina, Terwindt, et al., 2021)

A terapêutica da enxaqueca inclui tratamento farmacológico agudo, utilizado quando o doente se encontra com crises, e tratamento farmacológico preventivo ou profilático. Este último, sobre o qual nos vamos debruçar, tem como objetivo reduzir a frequência e a gravidade das crises em pelo menos 50%, se realizado regularmente e corretamente (Sprenger et al., 2018). Existem ainda abordagens não farmacológicas para tratamento preventivo da enxaqueca que, contudo, devem ser sempre discutidas primeiro com um profissional de saúde, uma vez que têm como objetivo ser um complemento ao bem-estar do doente e não substituem a medicação prescrita pelo médico.

Esta monografia pretende apresentar as várias opções medicamentosas utilizadas na profilaxia da enxaqueca, descrevendo o perfil farmacológico, interações e principais efeitos adversos dos fármacos. Foi efetuada uma revisão da literatura científica, com pesquisa em bases de dados online, como o PubMed, B-ON, Science Direct, Cochrane Library, entre outros e, com data de publicação preferencial dos últimos 10 anos. A seleção dos artigos foi feita com base na sua relevância, recorrendo a palavras-chave sobre o tema, tais como: *migraine; prophylaxis; treatment; CGRP; β -blockers; antiepileptic drugs; antidepressants*.

2. Classificação da enxaqueca

A enxaqueca é um tipo de cefaleia primária cujas crises se classificam de acordo com a sua periodicidade. Segundo a MiGRA (Associação Portuguesa de Doentes com Enxaqueca e Cefaleias), podem apresentar-se de forma episódica, que se considera quando o doente sofre de dor de cabeça menos de 15 dias por mês, ou de forma crónica, quando a dor de cabeça persiste em 15 ou mais dias por mês, por um período superior a 3 meses, sendo que pelo menos em 8 desses dias, as suas características correspondem às de uma enxaqueca (MiGRA, 2023).

2.1. Enxaqueca sem aura

De acordo com a ICHD-3, a enxaqueca sem aura geralmente possui localização unilateral, qualidade pulsátil e intensidade moderada ou grave. Pode surgir acompanhada de sintomas como náuseas e/ou fotofobia e fonofobia (nas crianças pequenas, estes sintomas podem ser resultado do seu comportamento) e agravar com a atividade física diária. Neste tipo de enxaqueca, a cefaleia pode ter uma duração que varia entre as 4 e as 72 horas.

A utilização habitual de terapêutica sintomática é o fator que mais influencia a evolução deste tipo de doença. Relativamente aos tipos de enxaqueca sem aura, os que serão descritos ainda não apresentavam evidência científica suficiente para pertencerem à classificação principal da ICHD-3 aquando da sua publicação, pelo que foram categorizados separadamente e apenas se aplicam a mulheres menstruadas. Contudo, é sugerido que numa próxima versão possam ser transferidos para o corpo principal.

2.1.1. Tipos de enxaqueca sem aura

i. Enxaqueca sem aura menstrual pura

Episódios de enxaqueca em mulheres menstruadas que cumprem com os critérios de diagnóstico da enxaqueca sem aura e que em pelo menos 3 ciclos consecutivos, têm evidência registada de episódios de enxaqueca que começam 2 dias antes da menstruação e duram até 2 dias após o primeiro dia da mesma, em pelo menos 2 de 3 ciclos menstruais e não noutros momentos do ciclo. A profilaxia hormonal é mais eficaz neste tipo de enxaqueca do que na que se segue (International Headache Society, 2018).

ii. Enxaqueca sem aura relacionada com menstruação

Episódios de enxaqueca em mulheres menstruadas que cumprem com os critérios de diagnóstico da enxaqueca sem aura e que em pelo menos 3 ciclos consecutivos, têm evidência registada de episódios de enxaqueca que começam 2 dias antes da menstruação e duram até 2 dias após o primeiro dia da mesma, em pelo menos 2 de 3 ciclos menstruais e adicionalmente noutros momentos do ciclo (International Headache Society, 2018).

iii. Enxaqueca sem aura não-menstrual

Episódios de enxaqueca em mulheres menstruadas que cumprem com os critérios de diagnóstico da enxaqueca sem aura mas não possuem características nem de enxaqueca sem aura menstrual pura nem de enxaqueca sem aura relacionada com menstruação (International Headache Society, 2018).

2.2. Enxaqueca com aura

A enxaqueca com aura é, também de acordo com a ICHD-3, constituída por ataques recorrentes, com a duração de minutos, de sintomas unilaterais, visuais, sensoriais ou outros sintomas do sistema nervoso central (SNC), totalmente reversíveis, que normalmente se desenvolvem gradualmente e são seguidos por cefaleias e sintomas de enxaqueca associados.

No que diz respeito aos doentes que sofrem de enxaqueca, sabe-se que cerca de 15 a 20% dos mesmos sofre com o fenómeno da aura. Os sintomas de aura mais comuns são as alterações visuais (turvação, perda de visão) que ocorrem em cerca de 90% dos doentes e normalmente são as primeiras a aparecer, surgindo posteriormente outros sintomas como perturbações sensoriais, nomeadamente dormência de algumas zonas do corpo e perturbações motoras, estas últimas mais raras mas frequentemente mais duradouras (Lucas, 2021).

2.2.1. Tipos de enxaqueca com aura

i. Enxaqueca com aura típica:

Os sintomas de aura correspondem a sintomas visuais, sensoriais ou de linguagem, cuja duração não ultrapassa os 60 minutos e não se verifica fraqueza motora. É um tipo de enxaqueca com aura que se desenvolve de forma progressiva e com sintomas totalmente reversíveis (International Headache Society, 2018).

- a. Aura típica com cefaleia - a aura é acompanhada ou seguida de uma cefaleia, com ou sem características de enxaqueca, durante um período de 60 minutos.
- b. Aura típica sem cefaleia - a aura não é acompanhada nem seguida de nenhum tipo de cefaleia.

ii. Enxaqueca com aura do tronco cerebral:

Os sintomas de aura têm origem no tronco cerebral (disartria, vertigens, zumbidos, hipoacusia, diplopia, ataxia não atribuível a défice sensorial, diminuição do nível de consciência), são totalmente reversíveis e não ocorre fraqueza motora (International Headache Society, 2018).

iii. Enxaqueca hemiplégica

Tipo de enxaqueca com aura com fraqueza motora associada (pode durar menos de 72h ou persistir por semanas) e sintomas visuais, sensoriais ou de linguagem, totalmente reversíveis (International Headache Society, 2018).

- a. Enxaqueca hemiplégica familiar (EHF) - Quando pelo menos um familiar de primeiro ou segundo grau sofre de enxaqueca com aura e um dos seus sintomas é a fraqueza motora, que afeta também o familiar. A EHF subdivide-se em EHF1, EHF2, EHF3, cujas características se encontram descritas mais à frente, mas podem existir outros subtipos. Geralmente apresenta sintomas do tronco cerebral e a cefaleia está quase sempre presente.
- b. Enxaqueca hemiplégica esporádica - Ao contrário do que acontece na EHF, este tipo de enxaqueca com aura possui também a fraqueza motora como sintoma mas nenhum familiar de primeiro ou segundo grau sofre nem de enxaqueca com aura, nem de fraqueza motora.

iv. Enxaqueca retiniana

A enxaqueca retiniana provoca ao doente ataques repetidos de perturbações visuais monoculares, tais como cintilações, cegueira ou escotoma, que se consideram associados à enxaqueca (International Headache Society, 2018).

2.3. Outros tipos de enxaqueca

Apesar de existirem vários tipos de enxaqueca, os mais prevalentes são a enxaqueca sem aura e a enxaqueca com aura, razão pela qual foram as únicas descritas pormenorizadamente. Na Tabela 1 encontram-se outros tipos e subtipos de enxaqueca enumerados na ICHD-3, mas não tão frequentes. A enxaqueca crónica apenas faz parte porque não é possível distinguir os episódios individuais em doentes cujas cefaleias são tão constantes (International Headache Society, 2018).

Tabela 1 - Tipos e subtipos de enxaqueca não tão prevalentes quanto a enxaqueca sem aura e com aura.

Enxaqueca crónica
Complicações da enxaqueca
<ul style="list-style-type: none">▪ Estado de enxaqueca▪ Aura persistente sem enfarte▪ Enfarte associado a enxaqueca▪ Crise desencadeada por aura de enxaqueca
Enxaqueca provável
<ul style="list-style-type: none">▪ Enxaqueca provável com aura▪ Enxaqueca provável sem aura
Síndromes episódicas que podem estar associadas à enxaqueca
<ul style="list-style-type: none">▪ Perturbações gastrointestinais recorrentes<ul style="list-style-type: none">a) Síndrome do vômito cíclicob) Enxaqueca abdominal▪ Vertigem paroxística benigna▪ Torcicolo paroxístico benigno

3. Diagnóstico da enxaqueca

3.1. Critérios de diagnóstico

A enxaqueca é atualmente uma das principais causas que leva os doentes a recorrer a consultas de neurologia. Não obstante, a maior parte das pessoas ainda opta por consultar primeiro o seu médico de família. Este último tem por isso um papel fundamental na identificação e diagnóstico precoce das enxaquecas (Peng & Wang, 2012).

O processo de diagnóstico da enxaqueca baseia-se na história clínica, exame físico e cumprimento dos critérios de diagnóstico preconizados na ICHD-3, conforme indicado na Tabela 2. A história clínica do doente serve para determinar, através de algumas perguntas que visam entender o padrão da dor, dados como: a duração da cefaleia, a sua natureza (episódica ou crónica) e o carácter, localização e intensidade da dor sentida. Devem também ser tidos em conta no decorrer desta avaliação os antecedentes pessoais e a medicação habitual, de forma que se consigam identificar possíveis fatores desencadeantes (Khan et al., 2021).

3.2. Testes de diagnóstico

Os testes de diagnóstico da enxaqueca geralmente utilizados, embora em poucos casos, são testes de neurorradiologia, nos quais se incluem a tomografia axial computadorizada (TAC) e a ressonância magnética (RM). Ainda assim, estes devem ser a última linha de diagnóstico a ser considerada porque geralmente são utilizados para diagnosticar cefaleias cujas causas são secundárias, o que não é o caso da enxaqueca.

Caso o doente cumpra os critérios de diagnóstico e apresente um exame neurológico normal sem qualquer tipo de sinal de alarme, não existe a necessidade de realizar os exames supramencionados. As exceções para se considerar a sua realização são as seguintes: aura incomum, prolongada ou persistente; aumento da frequência, gravidade ou alteração das características clínicas; primeira ou pior enxaqueca alguma vez sentida; enxaqueca com aura do tronco cerebral; enxaqueca com confusão; enxaqueca hemiplégica; enxaqueca tardia; aura sem cefaleia; cefaleia com bloqueio lateral; cefaleia pós-traumática (Aguilar-Shea & Diaz-de-Teran, 2022).

Tabela 2 - Critérios de diagnóstico para a enxaqueca da ICHD-3.

Enxaqueca sem aura

- A. Pelo menos cinco episódios preenchendo os critérios de B a D
- B. Episódios de cefaleia com duração de 4 a 72 horas (não tratada ou tratada sem sucesso)
- C. A cefaleia tem, pelo menos, duas das seguintes características:
 - 1. Localização unilateral
 - 2. Qualidade pulsátil
 - 3. Dor de intensidade moderada ou grave
 - 4. Agravamento por ou causando evitamento de atividade física de rotina (por exemplo, caminhar ou subir escadas)
- D. Durante a cefaleia, pelo menos, um dos seguintes:
 - 1. Náuseas e/ou vômitos
 - 2. Fotofobia e fonofobia
- E. Não mais bem explicada por outro diagnóstico de ICHD-3

Enxaqueca com aura

- A. Pelo menos dois episódios preenchem os critérios B e C
- B. Um ou mais dos seguintes sintomas de aura, totalmente reversíveis:
 - 1. Visual
 - 2. Sensitivo
 - 3. Fala e/ou linguagem
 - 4. Motor
 - 5. Tronco cerebral
 - 6. Retiniano
- C. Pelo menos três das seis características seguintes:
 - 1. Pelo menos um sintoma de aura alastra gradualmente por 5 ou mais minutos
 - 2. Dois ou mais sintomas de aura ocorrem sucessivamente
 - 3. Cada sintoma individual de aura dura 5 a 60 minutos
 - 4. Pelo menos um sintoma de aura é unilateral
 - 5. Pelo menos um sintoma de aura é positivo ^(a)
 - 6. A aura é acompanhada, ou seguida em 60 minutos, por cefaleia
- D. Não mais bem explicada por outro diagnóstico de ICHD-3

Características da enxaqueca em crianças e adolescentes

Os episódios podem durar de 2 a 72 horas

A cefaleia é mais frequentemente bilateral do que em adultos; um padrão adulto de dor unilateral geralmente surge no final da adolescência ou início da idade adulta

Fotofobia e fonofobia podem ser inferidas pelo comportamento em crianças pequenas

4. Causas e fatores desencadeantes

Os fatores desencadeantes são definidos como são fatores que, isoladamente ou em combinação com outros, podem levar a um processo neurobiológico que inicia as crises de enxaqueca em indivíduos suscetíveis. Normalmente induzem a crise menos de 48 horas antes da mesma acontecer (Martin, 2020) e podem, ou não, ser modificáveis. A percepção relativamente à natureza das crises de enxaqueca é atualmente muito diversa: por um lado, existem doentes que relatam que as suas crises acontecem de forma espontânea e inesperada; por outro, há quem acredite que certos fatores intrínsecos ou extrínsecos tenham a capacidade de desencadear essas crises ou de aumentar a possibilidade de ocorrerem, tendo inclusive a sensação de que vão ter uma crise antes sequer da cefaleia efetivamente surgir, porque apresentam sintomas específicos como cansaço, falta de atenção ou aumento do apetite (Goadsby et al., 2017).

A disparidade de opiniões talvez possa ser justificada pelo facto de muitas pessoas não saberem que existe uma diferença entre sintomas premonitórios, abordados mais à frente e, fatores desencadeantes, onde se incluem por exemplo os fatores ambientais e o estilo de vida. Uma vez que é um tema que carece de aprofundamento e melhor compreensão por parte dos especialistas, seria extremamente proveitoso que se desenvolvessem novas abordagens para identificação dos fatores desencadeantes da enxaqueca. Entender de que forma os fatores associados ao estilo de vida estão relacionados com a enxaqueca seria uma mais-valia na educação dos doentes que, conseqüentemente, estariam aptos a modificar determinados comportamentos seus, de forma a prevenir o aparecimento da crise.

Segundo Peroutka (2014), que realizou uma revisão sistemática de 25 publicações para melhor compreensão a cerca da incidência dos diversos fatores desencadeantes da enxaqueca, os 10 principais fatores precipitantes da enxaqueca são os seguintes (do mais incidente para o menos incidente): stress; ruído/sons; jejum; fatores hormonais (apenas em mulheres); fadiga; distúrbios do sono; alterações climáticas; estímulos visuais; odores; álcool.

Como se verifica através destes dados e de diversos estudos que se encontram descritos na literatura, o stress considera-se como o fator mais importante no desencadear das crises de enxaqueca. Apesar de cada pessoa interpretar e lidar com o stress de maneira diferente, este último tem sempre um impacto bastante significativo na qualidade de vida

de cada um. O aumento dos níveis de stress induz uma série de alterações neurofisiológicas que estimulam uma resposta por parte do organismo, ao nível do sistema nervoso autónomo, no eixo hipotálamo-pituitária-adrenal, que controla as reações de cada indivíduo ao stress. Essa resposta resulta na libertação de hormonas como a adrenalina, a noradrenalina e o cortisol e pode ser quantificada de diversas maneiras, nomeadamente através do efeito que as hormonas libertadas produzem (e.g., aumento da frequência cardíaca e da pressão arterial). Desta forma, constata-se que o stress pode aumentar a incidência da enxaqueca, atuar como um fator de risco para as crises, contribuir para o desenvolvimento da enxaqueca crónica e amplificar a incapacidade. Esta última tem ainda a agravante de por si só se tornar num motivo de stress, tornando este processo num círculo vicioso (Stubberud et al., 2021).

A acrescentar aos fatores já descritos surgem também o tabaco, o exercício físico e a atividade sexual, como potenciais estimuladores das crises de enxaqueca (Cutrer, 2023).

4.1. A influência da genética

A existência de vários casos de enxaqueca na mesma família tem vindo a sugerir a importante contribuição da genética na determinação da suscetibilidade à enxaqueca. Segundo Ducros (2021), estima-se que a hereditariedade da enxaqueca seja cerca de 42%, pelo que o desenvolvimento de novos estudos que caracterizem o exato papel das mutações genéticas no aumento do risco de enxaqueca é de extrema importância, não só para que a fisiopatologia desta doença seja cada vez mais compreendida, como também para que novos fármacos que tenham como base os mecanismos moleculares envolvidos na evolução da mesma, possam ser desenvolvidos.

Não menos importante é também a relação da genética com a procura de novos biomarcadores de diagnóstico da enxaqueca que, como foi referido anteriormente, se baseia em grande parte nos critérios de diagnóstico definidos pela ICHD-3.

A forte componente genética associada à enxaqueca pode ser demonstrada tanto pelas formas mais raras da mesma (e.g., enxaqueca hemiplégica), como pelas formas mais comuns (e.g., enxaqueca sem aura e enxaqueca com aura). As primeiras são geralmente causadas por mutações num único gene e, por isso, designadas de doenças monogénicas. Já as segundas, estão associadas a polimorfismos genéticos, ou seja, mutações em vários

genes, sendo assim classificadas como doenças poligénicas (Sutherland & Griffiths, 2017).

4.1.1. Doenças poligénicas da enxaqueca

As formas mais comuns de enxaqueca são geralmente doenças poligénicas. Dessa forma, a suscetibilidade à doença resulta de um efeito cumulativo entre as interações de cada uma das mutações nos diversos genes com os fatores ambientais e ainda, com o estilo de vida do indivíduo. A variação genética aqui presente inclui polimorfismos de nucleótido único (SNP), pequenas inserções ou deleções, repetições curtas em tandem (STR) e variações do número de cópias. As pesquisas cujo objetivo é tentar identificar as mutações que possuem risco de influenciar o desenvolvimento de enxaqueca têm-se focado principalmente no papel dos SNP (Sutherland et al., 2019), cuja hereditariedade associada se estima que seja cerca de 10 a 15% (Meyers et al., 2023).

Inicialmente, as pesquisas eram feitas através de estudos de associação de genes candidatos (CGAS), que se focavam em genes específicos que envolviam funções neuronais, vasculares e hormonais para encontrar diferenças na frequência de polimorfismos genéticos nesses mesmos genes e perceber se influenciavam a suscetibilidade à doença. Contudo, os resultados dos CGAS eram frequentemente considerados falsos positivos, o que se explica pela pequena dimensão das suas amostras que, conseqüentemente, não tinha capacidade de detetar variantes genéticas cujo efeito no desenvolvimento da doença é considerado pequeno, como os SNP. Atualmente, uma abordagem de investigação que tem sido utilizada e que alterou a forma como são analisadas as características genéticas, são os estudos de associação do genoma (GWAS), que se baseiam na genotipagem de milhões de SNP distribuídos pelo genoma, na procura de variantes genéticas que ocorrem mais frequentemente em pessoas com uma doença ou característica específica. Os GWAS, ao recorrerem a estudos coorte com amostras de dimensões muito grandes, tornam possível diminuir a ocorrência de falsos positivos, sendo essa a sua maior vantagem perante os CGAS (Bron et al., 2021).

Um estudo realizado por Chasman et al. (2011), que incluiu 5122 mulheres com enxaqueca e 18108 mulheres que não sofriam de enxaqueca, identificou três SNP com uma associação genética significativa ao nível da enxaqueca: o polimorfismo rs2651899, no gene PRDM16, este último com um papel na enxaqueca que não foi possível clarificar; o polimorfismo rs10166942, no gene TRPM8, um gene que se expressa em neurónios

sensoriais e que contém um marcador genético para a dor, que pode estar relacionado com a enxaqueca porque esta possui características em comum com a dor neuropática; o polimorfismo rs11172113, no gene LRP1, que é um gene recetor de lipoproteínas que interage com o glutamato, um neurotransmissor envolvido na enxaqueca.

Mais tarde, os genes MEF2D, TGFBR2, PHACTR1 e ASTN2, foram também identificados como tendo um papel importante no desenvolvimento de enxaqueca sem aura, num estudo realizado por Freilinger et al. (2012).

A lista foi atualizada ao longo dos anos por outros autores até serem identificados 13 marcadores genéticos diferentes, contudo, foi Gormley et al. (2016) que realizaram o maior GWAS descrito até à data, onde se incluíram 375000 participantes, dos quais 59674 sofriam de enxaqueca e 31607 eram indivíduos saudáveis. Esta pesquisa identificou 38 lócus distintos que abrangiam 44 marcadores de suscetibilidade para as formas prevalentes de enxaqueca, alguns já reconhecidos em estudos anteriores, outros descobertos pela primeira vez.

De acordo com dados dos GWAS realizados nesta área, onde se analisou a expressão tecidual dos diversos genes anteriormente mencionados, foi possível clarificar que os sistemas vascular, neuronal e ainda a via relacionada com a homeostase dos iões de ferro, desempenham um papel relevante na enxaqueca.

4.1.2. Doenças monogénicas da enxaqueca

A EHF é a forma mais comum das doenças monogénicas da enxaqueca. Com uma transmissão autossómica dominante, geralmente é diagnosticada quando pelo menos um familiar, em primeiro ou segundo grau, também sofre de enxaqueca hemiplégica. As suas crises iniciam-se entre os 12 e os 17 anos de idade e podem acontecer 3 ou 4 vezes por ano, sendo o seu sintoma mais comum a fraqueza motora durante a aura, associada sempre a pelo menos outro sintoma típico de aura, nomeadamente sintoma visual, sensorial, ou que afete a fala ou a linguagem (Grangeon et al., 2023).

Consoante as mutações presentes em certos genes, este tipo de enxaqueca subdivide-se em EHF1, EHF2 e EHF3. O primeiro subtipo possui mais de 25 mutações associadas ao gene CACNA1A, que se encontra localizado no cromossoma 19p13. Em relação ao segundo subtipo, sabe-se que pode ser resultado de mais de 80 mutações reconhecidas no gene ATP1A2, que se encontra no cromossoma 1q23.2. Já o terceiro subtipo, pode ser consequência de cerca de 12 mutações identificadas no gene SCN1A,

que se localiza no cromossoma 2q24.3. Recentemente foi também descoberta a influência do gene PRRT2, responsável pela EHF4, cujos estudos que comprovam e explicam a sua ação, são ainda escassos. As crises e as suas respetivas manifestações variam entre indivíduos que são portadores de diferentes mutações do mesmo gene e ainda, entre familiares portadores da mesma mutação (Ducros, 2021).

Nenhuma destas mutações foi identificada nos estudos GWAS realizados até agora, pelo que se pode concluir que não há relação significativa das mesmas com as formas mais comuns de enxaqueca e, conseqüentemente, que os seus efeitos podem ser demasiado raros (Anttila et al., 2018).

5. As fases da enxaqueca e os seus mecanismos subjacentes

As crises de enxaqueca são caracterizadas por 4 fases distintas: premonitória/pródromo, aura, dor de cabeça/cefaleia e pós-dromo. Em cada uma dessas fases, ou seja, à medida que a crise vai evoluindo, ocorre um conjunto de alterações no organismo que envolvem diversas áreas cerebrais. Ainda que a fisiopatologia desta doença seja bastante complexa e que, por esse mesmo motivo, não esteja totalmente esclarecida, as hipóteses sugerem que a sua origem envolve múltiplas áreas, nomeadamente o hipotálamo, o tronco cerebral e o córtex cerebral (Burstein et al., 2015). A Figura 1 indica a duração média e sintomas de cada uma das fases da enxaqueca.

Fase premonitória

A fase premonitória pode ter início até 3 dias antes da enxaqueca e inclui sintomas como por exemplo fadiga, alterações de humor, alterações de apetite, fotofobia, fonofobia, bocejos constantes, depressão, sensibilidade muscular e rigidez do pescoço.

Uma vez que alguns destes sintomas decorrem de alterações na homeostase, que o hipotálamo é considerado o principal regulador dos mecanismos homeostáticos e que este último desempenha diversos papéis no ritmo circadiano humano (Goadsby & Holland, 2019), vários estudos consideram o hipotálamo como o local de origem da crise de enxaqueca e, conseqüentemente, o seu envolvimento na fase premonitória, ao desempenhar um papel fundamental na amplificação da transmissão da dor. Esse papel no processamento da dor pode ser explicado através de duas hipóteses: a primeira sugere a ativação dos nociceptores das meninges através de alterações da atividade simpática e parassimpática; a segunda propõe que a libertação de neurotransmissores excitatórios e inibitórios dos neurónios do hipotálamo e do tronco cerebral pode modular a transmissão nociceptiva no sistema trigeminovascular, responsável por conduzir informação das meninges (Dodick, 2018).

Aura

Na segunda fase, onde ocorre a aura, acontece a chamada depressão alastrante cortical (CSD), definida como um fenómeno de despolarização que atinge as membranas das células neuronais e gliais e que causa alterações ao nível do fluxo sanguíneo cerebral e da oxigenação, com conseqüente inibição da atividade cortical que pode durar até 30 minutos. A ação da CSD no sistema trigeminovascular ainda não está totalmente esclarecida, contudo, estudos realizados em animais mostraram que a estimulação da CSD pode resultar na libertação de moléculas que ativam os nociceptores das meninges (Simonetta et al., 2022).

Cefaleia

De seguida, durante a terceira fase, ocorre a ativação da via trigeminovascular, responsável pela dor de cabeça sentida pelos doentes. Este sistema é constituído por neurónios sensoriais com origem no gânglio trigeminal, que inervam periféricamente as meninges e os vasos sanguíneos intracranianos (Chen & Wu, 2020). Essa inervação dá origem à libertação de péptidos vasoativos, como o péptido relacionado ao gene da calcitonina (CGRP), que leva a uma diminuição dos mecanismos inibitórios, sensibilizando vários circuitos neuronais centrais, com conseqüente aumento da suscetibilidade à enxaqueca (Puledda et al., 2023).

Pós-dromo

A última fase da crise de enxaqueca corresponde ao pós-dromo, definido pela ICHD-3 como uma fase que pode durar até 48 horas, após a resolução da dor nas crises de enxaqueca com ou sem aura. Os seus sintomas mais comuns incluem sensação de cansaço ou fadiga, dificuldade de concentração e, à semelhança da fase premonitória, rigidez do pescoço, pelo que alguns sintomas podem iniciar-se na fase premonitória e prolongar-se até ao pós-dromo.

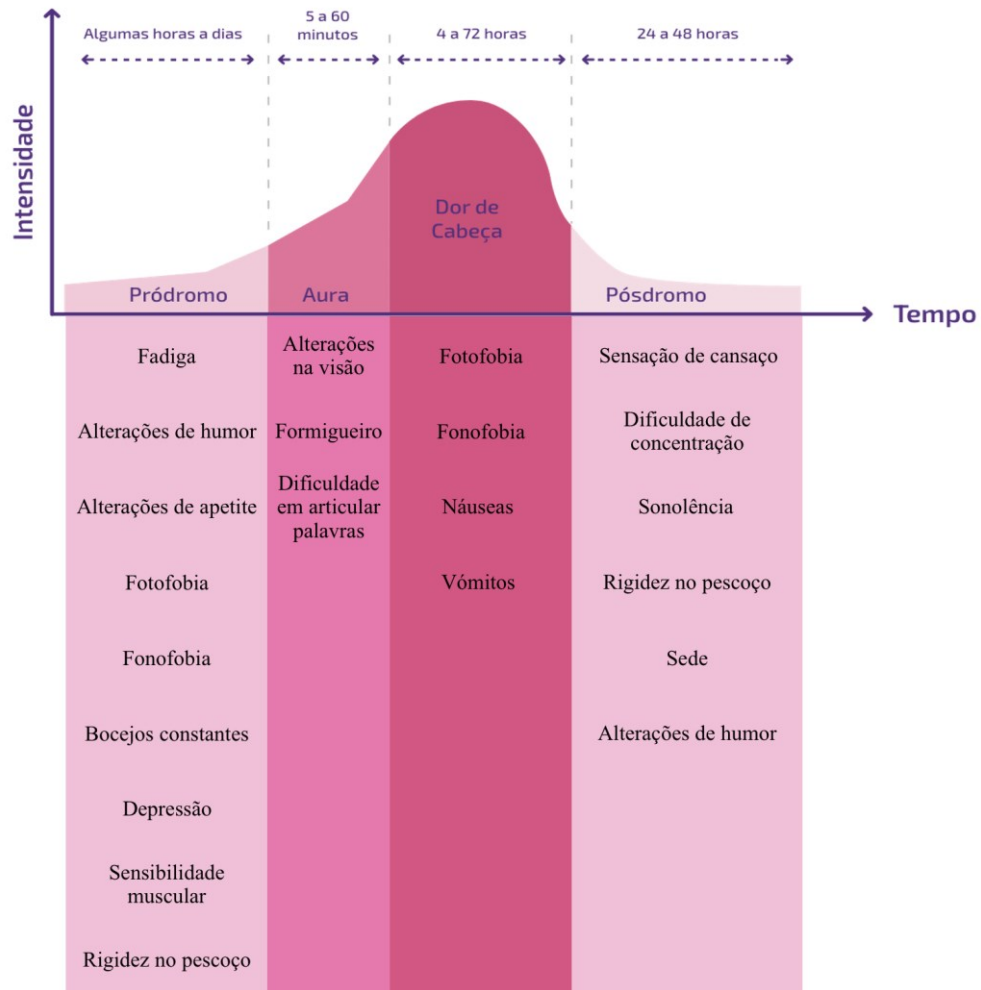


Figura 1 - Duração média e sintomas de cada uma das fases da enxaqueca.

(Adaptado de MiGRA, 2023)

6. Epidemiologia da enxaqueca

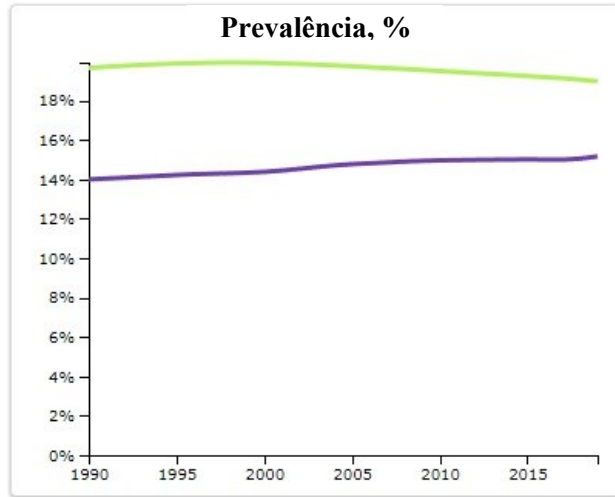
Em 2019, no estudo Global Burden of Disease (GBD), que fornece informação sobre as taxas de mortalidade e incapacidade provocadas por diversas doenças mundialmente e tendo em conta fatores como o sexo e a idade, a enxaqueca foi declarada como a segunda causa específica de anos vividos com incapacidade (*GDB Results*, 2019).

A incapacidade reflete-se maioritariamente em consequências emocionais negativas que acabam por prejudicar o doente, por exemplo, nas suas relações familiares ou até mesmo a sua vida social. Desta forma, é evidente a importância dos estudos epidemiológicos uma vez que permitem entender quais as consequências diretas e indiretas da enxaqueca, tanto na vida do doente como das pessoas que o rodeiam (Ashina, Katsarava, et al., 2021).

6.1. Prevalência

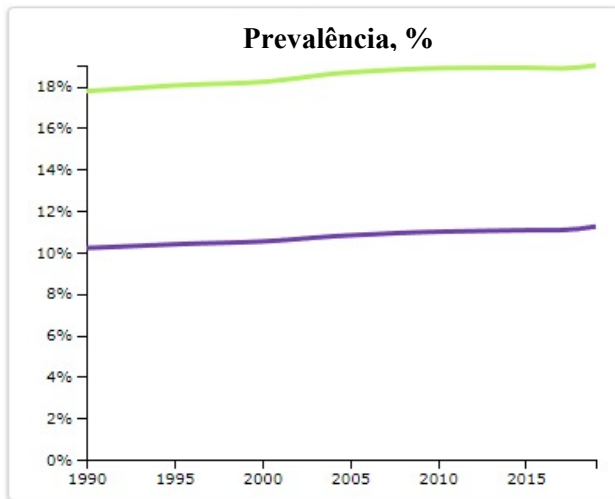
De acordo com os dados do estudo referido anteriormente, para o ano de 2019, a prevalência da enxaqueca a nível mundial foi cerca de 15%, tendo sofrido um ligeiro aumento desde 1990. Portugal em comparação com o resto do mundo apresenta uma prevalência maior, cerca de 19%, que tem sido constante desde há 29 anos. Especificamente, 2 em cada 10 pessoas sofrem de enxaqueca em Portugal.

Comparando a prevalência por sexo, é ainda possível afirmar que o sexo feminino apresenta quase o dobro da prevalência em relação ao sexo masculino, tanto a nível global como em Portugal. As Figuras 2, 3 e 4 que se seguem ilustram os dados referidos (*GDB Results*, 2019).



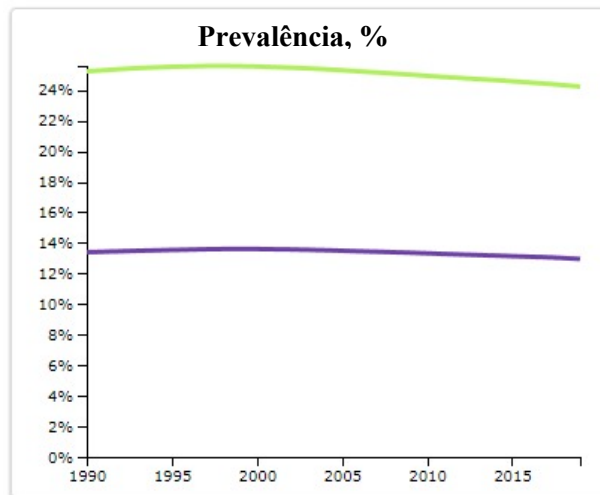
(GDB Results, 2019)

Figura 2 - Prevalência da enxaqueca a nível global (a roxo) e em Portugal (a verde), em ambos os sexos e para todas as idades.



(GDB Results, 2019)

Figura 3 - Prevalência da enxaqueca a nível global para o sexo feminino (a verde) e sexo masculino (a roxo).



(GDB Results, 2019)

Figura 4 - Prevalência da enxaqueca em Portugal para o sexo feminino (a verde) e sexo masculino (a roxo).

6.2. Incidência

No que diz respeito à incidência, um fator também bastante importante para caracterizar esta doença, foi possível verificar que a nível global, em 2019, existiram cerca de 55 milhões de novos casos no sexo feminino e 33 milhões no sexo masculino, números que têm tido uma tendência crescente desde 1990. Ao considerar apenas os números referentes a Portugal, verificou-se que, também em 2019, existiram cerca de 74 mil novos casos no sexo feminino e 39 mil no sexo masculino, mas que esse número tem tido uma tendência decrescente ao longo dos anos.

É curioso que as tendências a nível global e em Portugal sejam contraditórias, mas este pode ser um dado indicativo de que em Portugal esta doença seja gerida de forma mais assertiva ou inclusive que os próprios doentes adiram mais à terapêutica profilática do que nos restantes países do mundo. As Figuras 5 e 6 comprovam as tendências e números referidos (*GDB Results, 2019*).

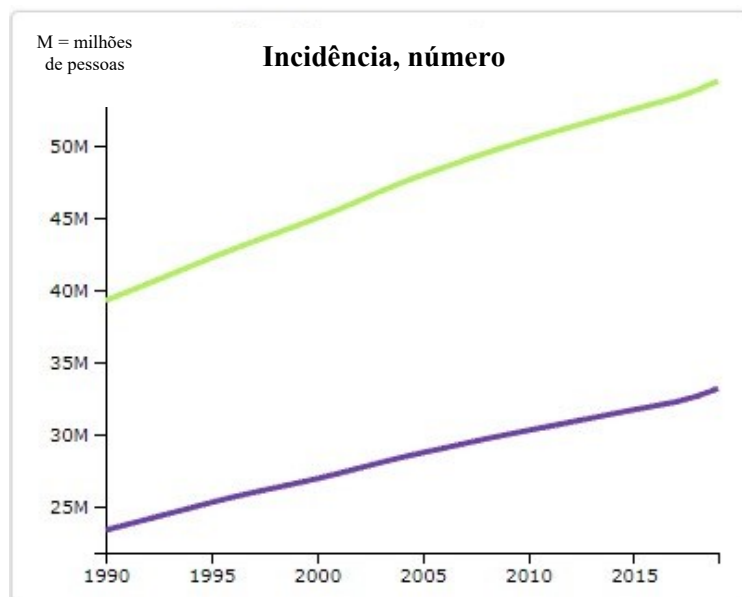


Figura 5 - Incidência da enxaqueca a nível global para o sexo feminino (a verde) e sexo masculino (a roxo).

(*GDB Results, 2019*)

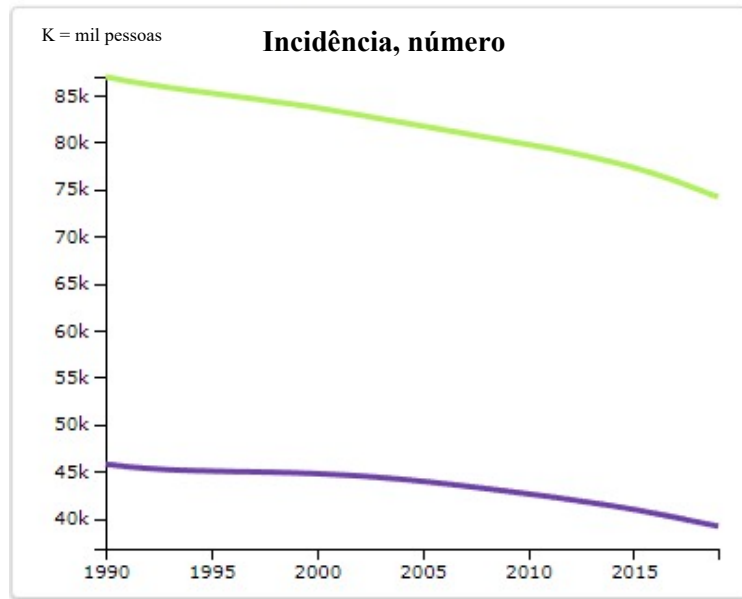


Figura 6 - Incidência da enxaqueca em Portugal para o sexo feminino (a verde) e sexo masculino (a roxo).

(GDB Results, 2019)

7. Comorbilidades associadas

A enxaqueca apresenta-se muitas vezes em simultâneo com outras patologias. No que diz respeito à comorbilidade com doenças do foro psiquiátrico, que são as mais relacionadas com a enxaqueca, relata-se a sua forte associação com a depressão, sendo o hipotálamo um potencial ponto de ligação entre as duas doenças e, com perturbações de ansiedade, que se estima serem 3 a 5 vezes mais prováveis em indivíduos que sofrem de enxaqueca. Ainda que com uma menor associação, destacam-se também a perturbação bipolar, perturbação obsessivo-compulsiva, perturbação de stress pós-traumático, perturbação de hiperatividade e défice de atenção (PHDA) e a ideação suicida como potenciais comorbilidades psiquiátricas clinicamente significativas da enxaqueca (Bergman-Bock, 2018).

A relação da enxaqueca com eventos cardiovasculares, mais forte nas pessoas que sofrem de enxaqueca com aura, tem por base alterações no fluxo sanguíneo que chega ao cérebro e ao coração, resultantes por exemplo de uma predisposição genética, de desequilíbrios hormonais ou de problemas na coagulação. Os eventos cardiovasculares mais relatados incluem doença cardíaca isquémica, enfarte do miocárdio, doença de Raynaud, AVC hemorrágico e AVC isquémico, este último potenciado em doentes com enxaqueca por fatores de risco como a idade, o sexo feminino, o tabagismo e a utilização de contraceptivos orais (Amiri et al., 2022). O AVC associado à enxaqueca requer uma melhor compreensão por parte dos neurologistas, contudo, sabe-se que a terapêutica profilática da enxaqueca pode apresentar vantagens perante o tratamento agudo em indivíduos com antecedentes pessoais cardiovasculares, na prevenção não só da enxaqueca como também do AVC, na medida em que muitos fármacos utilizados para tratamento agudo possuem ação vasoconstritora, o que pode potenciar a ocorrência de AVC (Spalice et al., 2016).

A associação das doenças psiquiátricas e cardiovasculares com a enxaqueca é, de acordo com as pesquisas realizadas, a mais descrita na literatura. Contudo, foi possível verificar que também existem outras patologias com um papel relevante no desenvolvimento da enxaqueca, pelo que estas se encontram descritas na Tabela 3.

Tabela 3 - Comorbilidades da enxaqueca.

(Adaptado de Burch et al., 2019)

Neurológicas	Epilepsia Esclerose múltipla Síndrome das pernas inquietas
Dor crónica	Fibromialgia Disfunção da articulação temporo- mandibular
Outras	Rinite alérgica Asma Lúpus eritematoso sistémico Bronquite DPOC

8. Profilaxia da enxaqueca

Os principais objetivos do tratamento profilático da enxaqueca passam por: reduzir a frequência, gravidade, duração e incapacidade das crises; melhorar a qualidade de vida relacionada com a saúde; reduzir o uso excessivo de medicamentos e a consequente dependência de tratamento agudo, muitas vezes já ineficaz, visto que essa dependência pode por si só induzir o aumento das crises. Estes objetivos podem ser atingidos com recurso a tratamento farmacológico que, em alguns casos, não é suficiente, pelo que incluir um conjunto de abordagens não farmacológicas também pode ser benéfico. O sucesso e eficácia deste tipo de tratamento, como em todos os outros, depende da adesão dos doentes ao mesmo, que deve ser conseguida através da consciencialização sobre a sua condição clínica e da melhor informação possível acerca da gestão da dor, fornecida pelo médico (Grazzi, 2020).

O tratamento profilático deve ser realizado quando o doente refere sofrer de (Shapiro, 2012)

- 6 ou mais dias de dor de cabeça por mês;
- 4 ou mais dias de dor de cabeça com pelo menos algum tipo de incapacidade;
- 3 ou mais dias de dor de cabeça com grave comprometimento ou que exija repouso.

Depois de o mesmo ser aprovado, a escolha sobre a classe de fármaco a utilizar deve basear-se, principalmente, nas características individuais de cada doente (nomeadamente as comorbilidades), nos seus custos associados e ainda nos efeitos secundários, contraindicações e interações das diversas opções que existem disponíveis no mercado.

É recomendado que a dosagem inicial do fármaco escolhido seja baixa e mantida por, pelo menos, um intervalo de 8 a 12 semanas, para que se possa determinar a sua eficácia. Caso se comprove a sua ineficácia, o médico deve optar por um fármaco de classe diferente, até atingir a dose mínima eficaz ou a dose máxima tolerada. Se for verificado que o doente respondeu de forma adequada ao tipo tratamento escolhido, poder-se-á considerar a redução da dose ou até mesmo a interrupção da medicação ao fim de pelo menos 6 meses. Uma maneira fácil de monitorizar a resposta ao tratamento é, por exemplo, incentivar o doente a apontar no calendário sempre que tiver uma enxaqueca (Tzankova et al., 2023).

As opções que existem disponíveis no mercado para tratamento profilático farmacológico da enxaqueca não foram desenvolvidas especificamente para a mesma,

pelo que a sua eficácia é considerada limitada, assim como o seu uso na prática clínica. Contudo, estima-se que cerca de 40% das pessoas que sofrem de enxaqueca beneficiariam deste tipo de tratamento (Ailani et al., 2021).

No que diz respeito ao tratamento não farmacológico, este encontra-se indicado em doentes com (American Headache Society, 2019):

- Preferência por abordagens não farmacológicas;
- Doentes que apresentem alguma contraindicação ou baixa tolerância aos medicamentos; em mulheres grávidas ou que pensem engravidar;
- Na presença de algumas comorbidades, nomeadamente psiquiátricas, como por exemplo stress significativo.

O insucesso da terapêutica profilática pode dever-se a diversos fatores, nomeadamente a fraca adesão ao tratamento, dosagens subterapêuticas ou duração insuficiente do tratamento. Nesse caso, a estratégia passa por: rever o diagnóstico; verificar a adesão do doente; confirmar o uso excessivo de outros medicamentos. Sempre que a profilaxia não obtiver benefícios claros deve ser interrompida ou então deve encaminhar-se o doente a um especialista (Steiner et al., 2019).

De seguida, irão ser abordados diversos aspetos das classes de fármacos utilizadas, ou seja, o seu perfil farmacológico (mecanismo de ação, interações, efeitos adversos e contraindicações) e, dentro da mesma classe, as linhas de tratamento mais adequadas na enxaqueca, incluindo as mais comuns e as mais recentes inovações, já aprovadas ou ainda em fase de estudo. Não menos importante é a terapêutica não farmacológica, que também será alvo de discussão.

8.1. Tratamento farmacológico

8.1.1. Fármacos β -bloqueadores

Os fármacos β -bloqueadores, também conhecidos como antagonistas dos recetores β -adrenérgicos, foram a primeira classe de medicamentos a ser utilizada no tratamento preventivo da enxaqueca e são também a classe habitualmente mais utilizada (Danesh & Gottschalk, 2019), sendo extremamente eficazes na redução da frequência das crises.

Esta classe de fármacos bloqueia os recetores β -adrenérgicos através dos seus perfis de seletividade em relação aos recetores β -1 e β -2, pelo que podem ser distinguidos não só por isso, como também pela presença de atividade intrínseca (que resulta, por exemplo, na diminuição da frequência cardíaca), pelas diferenças na sua solubilidade lipídica (que influenciam a penetração no SNC e, conseqüentemente, a sua biodisponibilidade), pela sua capacidade de induzir vasodilatação e também pelo seu perfil farmacocinético. Assim, estes podem diferenciar-se em três categorias diferentes, de acordo com a sua seletividade:

- Fármacos β -bloqueadores não seletivos, que bloqueiam tanto os recetores β -1 como os β -2, sendo exemplos destes o propranolol, o nadolol e o timolol;
- Fármacos β -bloqueadores seletivos, que apenas bloqueiam os recetores β -1, dos quais fazem parte o metoprolol, o atenolol e o bisoprolol;
- Fármacos β -bloqueadores como o nebivolol, com ação vasodilatadora, que se manifesta pelo facto de estes possuírem propriedades complementares, particularmente serem também antagonistas dos recetores α -1 e ainda terem a capacidade de produzir óxido nítrico (Fumagalli et al., 2020).

No que diz respeito à solubilidade lipídica destes fármacos, comprovada através do seu elevado volume de distribuição, é importante esclarecer que esta varia, pelo que seria de esperar que a capacidade de cada um de atravessar a barreira hematoencefálica (BHE) e a respetiva eficácia na profilaxia da enxaqueca sejam diferentes. No entanto, ainda que a maioria apresente uma boa penetração na BHE, o nadolol, por exemplo, não a atravessa, mas continua a ser eficaz na redução da atividade da enxaqueca. Desta forma, não é claro se a penetração na BHE é de facto imprescindível à eficácia dos fármacos β -bloqueadores na enxaqueca ou se a diferença se prende no mecanismo de ação do nadolol em específico (Danesh & Gottschalk, 2019).

O mecanismo de ação dos β -bloqueadores na enxaqueca não está ainda totalmente esclarecido, contudo, sabendo que a fisiopatologia da enxaqueca envolve alterações ao nível da neurotransmissão, acredita-se que exerçam a sua ação ao modificarem a excitabilidade neuronal, sobretudo através do bloqueio dos recetores β -1. Estudos realizados recentemente em modelos animais demonstraram que o propranolol exerce a sua ação profilática, em parte, ao contrariar a ativação do sistema trigeminovascular. Noutro estudo, realizado também em animais, verificou-se que o propranolol impediu a CSD sem alterar o fluxo sanguíneo cerebral e a pressão arterial sistémica. Coloca-se assim

a hipótese de um possível envolvimento do tálamo nos mecanismos de ação dos betabloqueadores, ao nível da enxaqueca (Sprenger et al., 2018). Sendo a CSD uma potencial via de ativação do sistema trigeminovascular, como se verificou anteriormente, é possível concluir que estas duas descobertas se complementam.

Diversas sociedades científicas internacionais, como a Sociedade Portuguesa de Cefaleias (SPC), a Sociedade Americana de Cefaleias/Academia Americana de Neurologia (AHS/AAN), a Sociedade Canadiana de Cefaleias (CHS) e por fim a Federação Europeia das Sociedades de Neurologia (EFNS), apresentam diferentes níveis de evidência de eficácia para os diversos fármacos β -bloqueadores, sendo que de um modo geral, os que apresentam consenso pela maioria são o propranolol e o metoprolol. Estes últimos são os fármacos mais vezes estudados, tendo sido incluídos em mais ensaios do que os restantes (Jackson et al., 2019), pelo que são indicados como fármacos de primeira linha na profilaxia da enxaqueca episódica, caso não exista nenhuma contraindicação ou intolerância.

Os níveis de recomendação da terapêutica preventiva com fármacos β -bloqueadores de acordo com as sociedades científicas encontram-se descritos na Tabela 4, contudo, não foram encontrados ensaios ou guidelines que justifiquem a utilização de um fármaco em detrimento de outro.

Em relação às contraindicações a ter conta, estes fármacos como grupo estão contraindicados em doentes com DPOC, asma, doença de Raynaud, doença arterial periférica, bloqueio cardíaco, insuficiência cardíaca congestiva e ainda deve ser usado com precaução em doentes diabéticos. Já os seus efeitos adversos mais frequentes incluem fadiga, letargia, intolerância ao exercício físico, hipotensão, tonturas, bradicardia sinusal, náuseas, broncospasmo e alterações no sono (Sociedade Portuguesa de Cefaleias, 2021).

Pelo que se verificou durante esta pesquisa, os ensaios em que esta classe de fármacos foi testada para profilaxia da enxaqueca foram realizados há bastantes anos e sem utilizar as metodologias aconselhadas pela Sociedade Internacional de Cefaleias (IHS), que sugere que os efeitos profiláticos de determinados fármacos na enxaqueca devem ser evidenciados através de ensaios controlados por um grupo placebo, randomizados e duplo-cegos, onde os resultados sejam estatisticamente diferentes (Tfelt-Hansen et al., 2012). Assim, apesar de permanecerem como fármacos de primeira linha na prevenção da enxaqueca, tornou-se difícil apresentar estudos atuais que comprovem a

sua eficácia, de forma que apenas serão apenas descritas as doses recomendadas dos que possuem maior nível de evidência.

Tabela 4 - Recomendações terapêuticas de acordo com as sociedades científicas.
(Sociedade Portuguesa de Cefaleias, 2021; American Headache Society, 2019; Evers et al., 2009; Pringsheim et al., 2012).

	Nível de evidência		
	Nível A	Nível B	Nível C
SPC	Propranolol Metoprolol		
AHS/AAN	Propranolol Metoprolol Timolol	Nadolol Atenolol	Nebivolol Pindolol
CHS	Metoprolol Nadolol		
EFNS	Propranolol Metoprolol	Bisoprolol	

8.1.1.1. Propranolol

O propranolol é indicado principalmente no tratamento da hipertensão e da angina de peito. Apesar das suas indicações principais serem a nível cardiovascular, também pode ser utilizado no tratamento profilático da enxaqueca.

Mecanismo de ação:

Sendo um β -bloqueador não seletivo, pode ligar-se aos recetores β -1 e β -2 que estão acoplados à proteína G nas células endoteliais. Uma vez ligado aos recetores β -1 do coração e do músculo liso vascular, inibe a estimulação simpática, pois compete com neurotransmissores como as catecolaminas, originando a diminuição de parâmetros como a pressão arterial, o débito cardíaco e a frequência cardíaca em repouso, como resultado de uma regulação negativa do sistema renina-angiotensina-aldosterona. Também pode inibir os recetores adrenérgicos β -2, nos músculos lisos brônquicos e vasculares (DrugBank, 2023).

Farmacocinética:

Este fármaco é absorvido maioritariamente no trato gastrointestinal, possui uma ligação plasmática de aproximadamente 90% e atinge concentrações plasmáticas máximas cerca de 60-90 minutos após a sua administração. Distribui-se pelos pulmões, rins, coração e fígado, sofre metabolização no fígado através do efeito de 1ª passagem hepática e é eliminado na urina (Al-Majed et al., 2017).

Uma vez que a metabolização hepática do propranolol envolve o citocromo P450, a coadministração deste com outros medicamentos/substratos que sejam inibidores, indutores ou igualmente metabolizados pelas enzimas deste citocromo, pode dar origem a interações medicamentosas significativas.

Utilização na enxaqueca:

Relativamente à dose de propranolol recomendada na prevenção da enxaqueca em adultos, verificou-se que, de um modo geral, a dose inicial deve ser 20-40 mg duas vezes ao dia, até que se atinjam 80-160 mg/dia. A dose máxima não deve exceder os 240 mg/dia (Pringsheim et al., 2012; Evers et al., 2009; Sociedade Portuguesa de Cefaleias, 2021).

8.1.1.2. Metoprolol

O metoprolol encontra-se aprovado principalmente no tratamento de doenças cardiovasculares como angina de peito, insuficiência cardíaca, enfarte do miocárdio, fibrilação e flutter auricular e ainda hipertensão. À semelhança do propranolol, também está indicado no tratamento profilático da enxaqueca.

Mecanismo de ação:

É um inibidor seletivo dos recetores β -1, pelo que compete com outros neurotransmissores adrenérgicos como a noradrenalina. Quando se liga a estes recetores, diminui o débito cardíaco, a pressão arterial e a frequência cardíaca, através de efeitos inotrópicos e cronotrópicos negativos (Morris & Dunham, 2023).

Farmacocinética:

Após ser administrado, é absorvido totalmente no trato gastrointestinal. Da dose administrada, apenas 11% se liga às proteínas plasmáticas. A concentração plasmática máxima é atingida cerca de 1 a 2 horas depois da administração. Como é capaz de

atravessar a BHE, até 78% deste fármaco pode ser encontrado no líquido cefalorraquidiano. O metoprolol também é metabolizado no fígado, pelo efeito de 1ª passagem hepática, principalmente através da atividade da enzima CYP2D6 e, é excretado na (DrugBank, 2023).

Utilização na enxaqueca:

Algo que deve ser tido em conta durante o tratamento profilático da enxaqueca com metoprolol é que este está presente no leite materno e, ainda que apresente poucos riscos para o lactente durante a fase de aleitamento (Davanzo et al., 2014), deve ser preferida a utilização de outro β -bloqueador que não o metoprolol em doentes lactantes. Se não for possível, então devem ser monitorizados possíveis efeitos adversos do metoprolol no lactente.

A dose inicial recomendada de metoprolol para profilaxia da enxaqueca nos adultos é 50 mg, duas vezes ao dia, sendo que a dose máxima não deve exceder os 200 mg/dia (Pringsheim et al., 2012; Evers et al., 2009; Sociedade Portuguesa de Cefaleias, 2021).

8.1.2. Fármacos bloqueadores dos canais de cálcio

Os fármacos bloqueadores dos canais de cálcio (BCC) são uma classe que inibe a entrada de cálcio nas células musculares lisas, no coração e no pâncreas, ao ligarem-se a canais de iões específicos, os canais do tipo L. Originam vasodilatação e redução da pressão arterial. Estes fármacos encontram-se divididos em duas grandes categorias: di-hidropiridinas e não di-hidropiridinas. A principal indicação dos BCC é a hipertensão, sendo utilizados como fármacos de primeira linha, em monoterapia ou em combinação com outros anti-hipertensores.

Neste grupo farmacológico, só a flunarizina apresenta nível de evidência de eficácia A, de acordo com as sociedades científicas mencionadas anteriormente, pelo que também se considera como um fármaco de primeira linha no tratamento preventivo da enxaqueca episódica. O verapamilo também foi alvo de pequenos estudos mas, apesar de ter obtido resultados positivos, apresenta nível C de eficácia, pelo que não será abordado.

8.1.2.1. Flunarizina

Mecanismo de ação:

A flunarizina é um bloqueador seletivo do influxo de cálcio extracelular, o que faz com que provoque a dilatação das artérias coronárias e sistêmicas, o aumento do fornecimento de oxigénio ao tecido do miocárdio e a diminuição da pressão arterial sistémica.

Farmacocinética:

É bem absorvida após administração e cerca de 99% liga-se às proteínas plasmáticas, atingindo concentrações plasmáticas máximas nas 2-4 horas seguintes. Sofre metabolismo hepático mas, a sua via de eliminação não está ainda bem esclarecida (DrugBank, 2023).

Utilização na enxaqueca:

Numa meta-análise recente, realizada por Stubberud et al. (2019), o tratamento ativo com flunarizina, quando comparado com o placebo, mostrou reduzir a frequência da enxaqueca em 0,4 crises por mês, em doentes que sofriam uma média de 4 crises por mês. Foram igualmente analisadas as doses de 5 e 10 mg de flunarizina em termos de eficácia e tolerabilidade e nenhuma mostrou ser superior no efeito sobre a frequência das crises após 4 meses de tratamento.

Desta forma, a dose recomendada de flunarizina como tratamento profilático da enxaqueca é de 5-10 mg/dia, sendo que as doentes do sexo feminino parecem beneficiar de doses mais baixas do que os doentes do sexo masculino.

Efeitos adversos:

Os efeitos adversos mais frequentes deste fármaco incluem sonolência (pelo que se recomenda que a toma seja realizada ao deitar), aumento do apetite (e conseqüente aumento de peso), cansaço e depressão. Caso durante o tratamento surjam efeitos adversos extrapiramidais como tremores, rigidez ou bradicinesia, este deve ser interrompido.

Contraindicações/precauções:

O tratamento com flunarizina encontra-se contraindicado em doentes com história prévia de depressão, doença de Parkinson (devido aos efeitos extrapiramidais), obstipação e hipotensão arterial. Deve ainda ser utilizada com precaução em mulheres grávidas, doentes com insuficiência hepática e doentes com obesidade (Pringsheim et al., 2012; Evers et al., 2009; Sociedade Portuguesa de Cefaleias, 2021).

8.1.3. Fármacos antidepressivos

Dentro da classe dos fármacos antidepressivos, os antidepressivos tricíclicos (ADT) e os inibidores da recaptção da serotonina e noradrenalina (IRSN), são as duas classes de fármacos habitualmente mais utilizados na prevenção da enxaqueca. Tal como o seu nome indica, pensa-se que o papel destes fármacos na prevenção da enxaqueca se deva ao facto de atuarem na manutenção dos níveis de serotonina e de inibirem a recaptção dos níveis de serotonina e noradrenalina, respetivamente, tendo em conta o papel destes neurotransmissores na fisiopatologia da enxaqueca (Joshi et al., 2021).

A principal indicação dos fármacos antidepressivos é o tratamento da depressão e da ansiedade, contudo, ao longo do tempo têm sido utilizados em *off-label* numa variedade de outras patologias, nas quais se inclui a enxaqueca.

Relativamente aos ADT, dentro desta classe, a amitriptilina tem sido o fármaco mais estudado no tratamento profilático da enxaqueca episódica e crónica e apresenta também a maior eficácia (nível A) (Schneider et al., 2019).

No que diz respeito aos IRSN, estes não apresentam resultados tão promissores na profilaxia da enxaqueca quando comparados com os ADT e, de facto, existe escassez de dados quanto à sua eficácia. Ainda assim, apesar de a venlafaxina poder ser considerada no tratamento preventivo quando existe alguma contraindicação aos ADT, apresenta nível B de evidência de eficácia pela maioria das sociedades científicas, sendo considerada como tratamento de segunda linha (Sociedade Portuguesa de Cefaleias, 2021; American Headache Society, 2019; Evers et al., 2009; Pringsheim et al., 2012).

8.1.3.1. Amitriptilina

Mecanismo de ação:

A amitriptilina é um ADT que apresenta um perfil farmacológico complexo e, por esse motivo, a sua ação na prevenção da enxaqueca pode dever-se a vários mecanismos. Além de inibir a recaptção da serotonina e noradrenalina, o que conseqüentemente vai modular a neurotransmissão em áreas corticais e no tronco cerebral, a administração diária de amitriptilina suprime a CSD (Galletti et al., 2009).

Farmacocinética:

A amitriptilina é rapidamente absorvida após administração oral e encontra-se bastante distribuída por todo o corpo. A sua ligação plasmática é cerca de 95%, atinge concentrações plasmáticas máximas cerca de 2-12 horas depois da administração e sofre metabolização hepática principalmente pelas enzimas CYP2C19, CYP3A4 e CYP2D6, sendo o seu principal metabolito ativo a nortriptilina. Por fim, a amitriptilina e os seus metabolitos são excretados maioritariamente pela urina (DrugBank, 2023).

Utilização na enxaqueca:

Em ensaios que compararam a eficácia de um ADT com um grupo placebo, a amitriptilina foi o fármaco mais estudado e demonstrou uma redução de 50% na frequência da enxaqueca episódica (Jackson et al., 2015).

Tendo em conta que a amitriptilina apresenta efeitos secundários sedativos (deve ser preferida em doentes com insónia, por exemplo), a sua dose inicial recomendada na prevenção da enxaqueca é 10 mg/dia ao deitar, com possibilidade de aumentar a dose em 10 mg a cada 1-2 semanas. A dose máxima recomendada é 150 mg/dia, caso seja tolerada (Sociedade Portuguesa de Cefaleias, 2021; American Headache Society, 2019; Evers et al., 2009; Pringsheim et al., 2012).

Efeitos adversos:

Além da sedação, outros efeitos adversos incluem o aumento de peso, confusão, boca seca e obstipação (estes dois últimos resultam das suas propriedades anticolinérgicas).

Contraindicações/precauções:

Deve ser evitada ou utilizada com precaução em doentes com doença cardiovascular, retenção urinária, glaucoma, doenças da próstata e mania (Evers et al., 2009).

8.1.3.2. Venlafaxina

Mecanismo de ação:

A venlafaxina inibe a recaptção de serotonina e de noradrenalina na fenda pré-sináptica. A sua seletividade é muito maior em relação à serotonina e, só em doses mais elevadas é que inibe também a recaptção de noradrenalina.

Farmacocinética:

Este IRSN é igualmente bem absorvido por via oral e não se liga em grande parte às proteínas plasmáticas, atingindo concentrações plasmáticas máximas geralmente 3 horas após a administração. É metabolizado no fígado, principalmente pela CYP2D6, e por fim, é excretado pela urina, maioritariamente na forma dos seus metabolitos principais (DrugBank, 2023).

Utilização na enxaqueca:

Os ensaios que testaram a eficácia da venlafaxina na prevenção da enxaqueca são limitados e foram realizados já há algumas décadas, contudo, alguns deles obtiveram resultados positivos. Num ensaio aleatório controlado por placebo que incluiu cerca de 60 doentes com enxaqueca, testou-se a eficácia da venlafaxina 75 mg e 150 mg quando comparadas com um grupo placebo. Este estudo demonstrou uma redução estatisticamente significativa no número de crises de enxaqueca por mês, no grupo de controlo que tomou 150 mg/dia de venlafaxina (4 dias a cada 2 semanas) (Ozyalcin et al., 2005). Num outro estudo, que comparou o efeito da amitriptilina e da venlafaxina na prevenção da enxaqueca, verificou-se que a venlafaxina previne as crises de forma muito semelhante à amitriptilina, mas apresenta um perfil de efeitos adversos muito mais toleráveis (Bulut et al., 2004).

A dose profilática recomendada de venlafaxina na enxaqueca é 150 mg/dia, em comprimidos de libertação prolongada. Os efeitos adversos mais comuns deste fármaco são náuseas/vómitos, sonolência, tonturas, visão turva e disfunção sexual e, a sua

administração encontra-se contraindicada em doentes com hipertensão e insuficiência renal (Evers et al., 2009).

Apesar de permanecer com nível B de evidência de eficácia e portanto, como tratamento de segunda linha na prevenção da enxaqueca, seria interessante que fossem realizados mais estudos para testar a sua possível utilidade nesta patologia, até mesmo porque possui menos efeitos anticolinérgicos que a amitriptilina, o que se torna bastante benéfico para o doente e talvez aumentasse a sua adesão à terapêutica.

8.1.4. Fármacos antiépiléticos/anticonvulsivantes

O uso de antiépiléticos na prevenção da enxaqueca deve-se ao facto de a epilepsia e a enxaqueca partilharem mecanismos fisiopatológicos. São ambas doenças neurológicas crónicas que apresentam manifestações episódicas, devidas em grande parte à hiperexcitabilidade cortical. Esta última é considerada um dos principais fatores desencadeantes da CSD, à qual se segue a ativação do sistema trigeminovascular e consequentemente, a crise de enxaqueca (Lai et al., 2020).

Tendo em conta estas semelhanças, não é surpreendente que as duas doenças possam responder a alguns dos mesmos tratamentos. Dentro desta classe de fármacos, os que apresentam melhor eficácia na prevenção da enxaqueca são o topiramato e o valproato, ambos com nível A de evidência de eficácia, mas o topiramato parece apresentar maior risco de efeitos adversos (Romoli et al., 2018).

8.1.4.1. Topiramato

Mecanismo de ação:

O topiramato é uma molécula cujo mecanismo de ação na enxaqueca ainda não está totalmente esclarecido, mas é provável que o seu efeito se deva a algumas das suas propriedades químicas. Esta molécula bloqueia os canais de sódio e os canais de cálcio do tipo L, inibe os recetores de glutamato, inibe a CSD e estabiliza a excitabilidade cortical (Nye & Thadani, 2015).

Farmacocinética:

Este fármaco é bem absorvido no trato gastrointestinal mas apresenta muito pouca ligação às proteínas plasmáticas (9-17%). Não é extensivamente metabolizado e é parcialmente excretado pelos rins, praticamente na sua forma original (Khalil et al., 2019).

Utilização na enxaqueca:

Vários foram os estudos realizados até à data que comprovam a eficácia do topiramato na prevenção da enxaqueca e permitiram que fosse considerado como terapêutica de primeira linha. Numa análise realizada sobre vários ensaios controlados que procuraram estabelecer a eficácia e a tolerabilidade do topiramato como agente preventivo das crises de enxaqueca, foi possível estabelecer que em 9 ensaios clínicos, com um total de 1737 participantes, o topiramato, quando comparado com o placebo, reduziu a frequência da enxaqueca em cerca de 1,2 crises, por cada 28 dias. Os autores desta mesma análise concluíram também que o topiramato, na dose de 100 mg/dia, é eficaz na redução da frequência de enxaqueca e bem tolerado pelos doentes. Estes resultados vão ao encontro das recomendações terapêuticas das sociedades científicas, pelo que se estabeleceu que o tratamento com topiramato na profilaxia da enxaqueca deve variar entre 25-100 mg/dia, não excedendo os 200 mg/dia, apenas se forem tolerados pelo doente (Linde et al., 2013).

Efeitos adversos:

Os efeitos adversos mais comuns do topiramato incluem perda de apetite, perda de peso, perturbações psiquiátricas, sonolência, perturbações da memória, parestesia (consoante a dose) e acidose metabólica. Deve ser evitado em mulheres grávidas, principalmente durante o primeiro trimestre, porque atravessa a placenta (Bagnato & Good, 2016).

8.1.4.2. Valproato

Mecanismo de ação:

Os possíveis mecanismos de ação do valproato de sódio que lhe permitem ser efetivo na profilaxia da enxaqueca incluem o aumento dos níveis cerebrais de GABA (fenómeno relacionado com a supressão de eventos associados à enxaqueca, no córtex e

no nervo trigémeo) e também o aumento da concentração extracelular de serotonina (o que atenua a neurotransmissão nociceptiva) (Cutrer et al., 1997).

Farmacocinética:

É um fármaco que tem uma elevada ligação às proteínas plasmáticas (87-95%), que atinge concentrações máximas 1-4 horas após a administração. Este é metabolizado principalmente por glucuronidação e eliminado através do metabolismo hepático (Ghodke-Puranik et al., 2013).

Utilização na enxaqueca:

O valproato na prevenção da enxaqueca encontra-se no mesmo patamar que o topiramato, a amitriptilina e o propranolol, ao nível da eficácia. A análise de vários estudos concluiu que o seu uso potencia uma melhoria ao nível da frequência da enxaqueca, em 50% ou mais.

As sociedades científicas divergem um pouco nas recomendações sobre a dose de valproato como terapêutica profilática. A SPC indica que as doses variam entre os 250-1500 mg; a CHS sugere entre 750-1500 mg; a EFNS recomenda entre 500-1800 mg.

Efeitos adversos:

Os seus efeitos adversos mais frequentes são náuseas, vômitos, desconforto abdominal, tonturas, aumento de peso e alguns sintomas extrapiramidais (Silberstein et al., 2012).

Contraindicações/precauções:

É contraindicado em mulheres grávidas ou em idade fértil e deve ser utilizado com precaução em doentes com doença hepática (Nye & Thadani, 2015).

8.1.5. Toxina botulínica tipo A

A toxina botulínica tipo A é uma neurotoxina produzida pela bactéria *Clostridium botulinum*, conhecida por provocar o botulismo nos seres humanos, uma doença que apresenta um quadro clínico de paralisia dos músculos esqueléticos e disautonomia (condição que afeta o normal funcionamento do sistema nervoso autónomo). O interesse nesta neurotoxina surgiu ainda no século XIX, após se verificar que os sintomas de

botulismo eram oriundos do consumo de alimentos contaminados (Matak et al., 2019). Já no século XX, depois de identificados e caracterizados os diferentes sorotipos da toxina botulínica, nos quais está incluída a toxina botulínica tipo A, descobriu-se que esta tem a capacidade de inibir a libertação de acetilcolina na junção neuromuscular dos músculos esqueléticos (Burgen et al., 1948), tendo sido a partir daqui que aumentou o interesse em identificar novas utilizações terapêuticas.

O papel da toxina botulínica tipo A no tratamento das cefaleias foi proposto quando se verificou que os doentes que recebiam injeções cosméticas desta neurotoxina e que sofriam de cefaleias crónicas, apresentavam posteriormente melhorias ao nível da cefaleia (Jackson et al., 2012). Em 1998, Wheeler, numa publicação sobre a utilização da toxina botulínica tipo A nas cefaleias de tensão, relatou que esta também reduzia a frequência e a gravidade da enxaqueca, pelo que fez com que surgissem novas ideias sobre a sua possível utilização no tratamento da enxaqueca. Em 2000, Binder et al. conduziram um estudo que mostrou a segurança e os benefícios da toxina botulínica tipo A tanto no tratamento profilático como no tratamento agudo da enxaqueca e onde também explicou os motivos da sua eficácia, ou seja, os seus mecanismos de ação.

A toxina botulínica tipo A acabou por ser aprovada (apenas pela FDA) para o tratamento profilático da enxaqueca crónica em 2010, após um avanço sobre a sua utilização nesta doença. Esse avanço surgiu como resultado de um programa chamado PREEMPT (Phase III Research Evaluating Migraine Prophylaxis Therapy), que incluiu dois estudos, o PREEMPT I e o PREEMPT II, que contaram com um total de 1384 pacientes. A dose mínima de toxina botulínica tipo A foi 155 unidades (U) e a dose máxima 195 U, a cada duas semanas, durante dois ciclos. Os resultados deste programa apoiaram os estudos anteriormente realizados e estabeleceram que o tratamento profilático da enxaqueca crónica com toxina botulínica tipo A é seguro, bem tolerado e eficaz (Aurora et al., 2010; Diener et al., 2010). Contudo, a sua eficácia no tratamento preventivo da enxaqueca episódica ainda não está totalmente estabelecida.

Mecanismo de ação

O mecanismo de ação desta neurotoxina na enxaqueca crónica pode ser explicado com base no modo como atua em certos estados de dor. Quando injetada, liga-se a recetores que se encontram no terminal das fibras nervosas e desativa uma proteína chamada SNAP-25. Esta proteína, se desativada, bloqueia a libertação de acetilcolina e de outros neurotransmissores fundamentais na transmissão da dor, como a substância P,

o glutamato e o CGRP e, conseqüentemente, impede a sensibilização dos neurónios centrais (Kępczyńska & Domitrz, 2022).

Foi também explicado que além de modular a libertação de certos neurotransmissores, inibe a expressão de recetores nociceptivos como os canais TRP, que têm vindo a ser associados às cefaleias. Estes canais, quando se encontram ativados, estão relacionados com a libertação do CGRP, que origina vasodilatação e libertação de mediadores inflamatórios (Do et al., 2018).

Assim, é possível partir do princípio de que a inibição da libertação do CGRP, constituinte do sistema trigeminovascular, é provavelmente a origem do benefício terapêutico desta toxina na prevenção da enxaqueca.

Farmacocinética

Existem muito poucos dados na literatura sobre o perfil farmacocinético da toxina botulínica tipo A em humanos, pelo que as informações disponíveis derivam de estudos realizados em animais. Esses estudos sugerem que após administração subcutânea, é absorvida sistemicamente, liga-se significativamente à albumina e acumula-se no fígado e no baço (Ravichandran et al., 2006). No que diz respeito ao seu metabolismo e excreção, não foi possível retirar qualquer tipo de conclusões.

Tratamento profilático da enxaqueca crónica

A aplicação de toxina botulínica tipo A é feita de acordo com um protocolo pré-estabelecido, o PREEMPT, mencionado anteriormente. Este protocolo implica a administração de injeções em locais fixos, especificamente em 31 locais e 7 músculos da cabeça e do pescoço, com doses definidas, de 12 em 12 semanas. Os locais e as doses recomendadas são os seguintes:

- Músculo corrugador: 5 U (em cada lado)
- Músculo prócero: 5 U (só num lado)
- Músculo frontal: 10 U (em cada lado)
- Músculo temporal: 20 U (em cada lado)
- Músculo occipital: 15 U (em cada lado)
- Músculo paraespinal cervical: 10 U (em cada lado)
- Músculo trapézio: 15 U (em cada lado)

As injeções devem ser de 0,1 mL (5 U), repetidas de 12 em 12 semanas, e a agulha deve formar um ângulo de 45 graus com o plano da cabeça e do pescoço (Szok et al., 2015). A Figura 7 explica de forma ilustrativa o esquema da terapêutica.

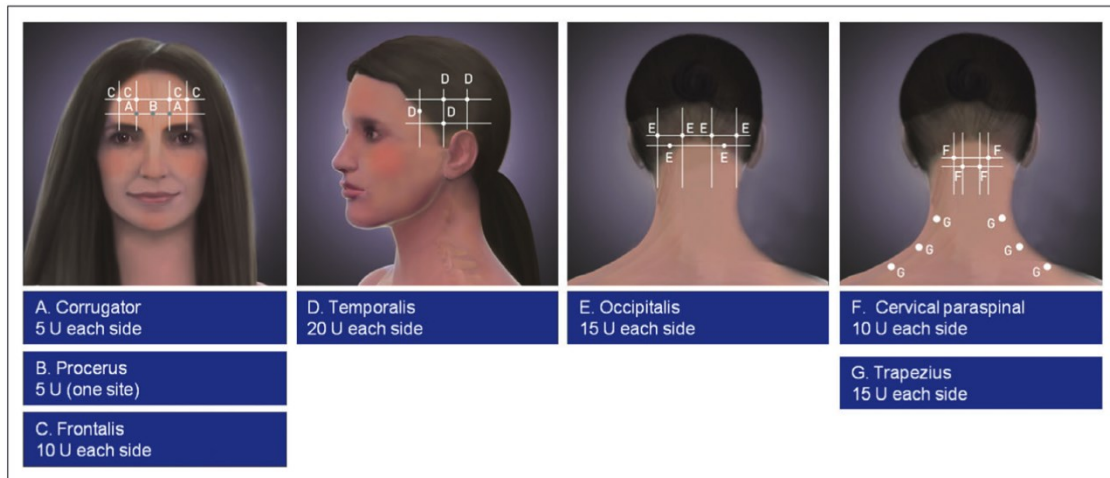


Figura 7 - Locais e doses de injeção com toxina botulínica tipo A na profilaxia da enxaqueca crónica.

(Blumenfeld et al., 2010)

Consoante a localização da cefaleia ou dos pontos sensíveis do doente, podem adicionalmente ser administradas mais 8 injeções, num total de 39 locais, nos músculos temporal, occipital e trapézio, de forma a tentar “seguir a dor”. Por esse motivo, a dose total injetada varia entre as 155-195 U, sendo que o último valor só é atingido se foram injetadas as opções adicionais (Becker, 2020). Na Figura 8 é possível verificar quais são os exatos locais adicionais de injeção.

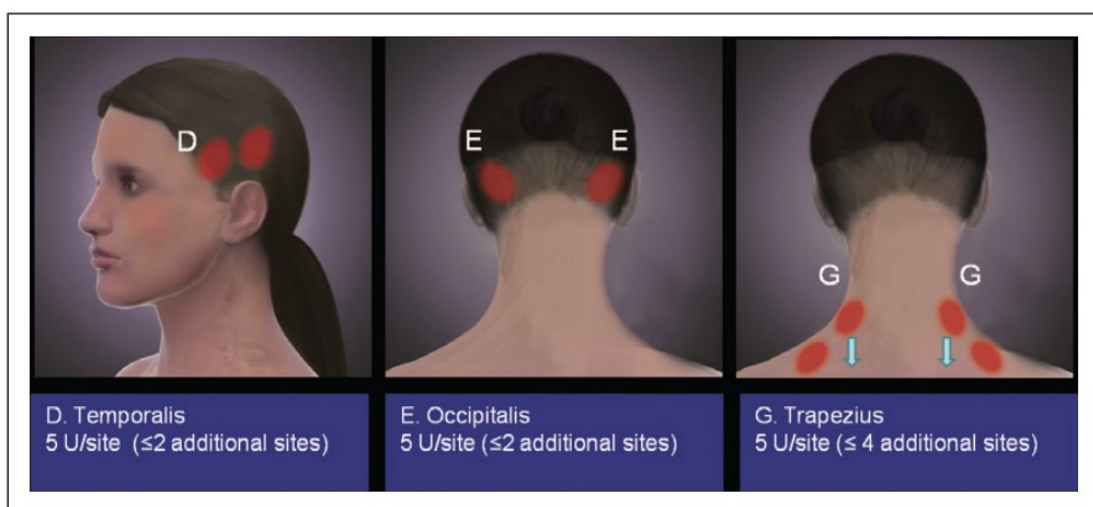


Figura 8 - Locais de injeção adicional da toxina botulínica tipo A.

(Blumenfeld et al., 2010)

Contraindicações e efeitos adversos relacionados

O seu uso é contraindicado em doentes que possuam sensibilidade a toxinas e recomenda-se que seja utilizada com precaução na presença de certas condições, como a miastenia grave. De acordo com os ensaios clínicos que têm vindo a ser realizados ao longo do tempo e também tendo em conta aquilo que se tem vindo a observar, é possível concluir que a toxina botulínica tipo A é um medicamento seguro no tratamento da enxaqueca crónica. Até à data não se verificou o relato de reações alérgicas graves, mas podem ocasionalmente ocorrer erupções cutâneas e dor no local da injeção. Uma vez que as injeções do tratamento são maioritariamente nos músculos da cabeça, os efeitos secundários mais comuns e descritos pelos doentes incluem ptose palpebral (queda da pálpebra superior) e assimetria na posição das sobrancelhas. No caso de a injeção ser nos músculos do pescoço, dos quais é exemplo músculo trapézio, devido à sua fraqueza após a administração, pode ocorrer dificuldade em manter a cabeça erguida, ainda que raramente isto aconteça (Silberstein, 2016).

8.2. Tratamento não farmacológico

A enxaqueca é uma perturbação que pode ser exacerbada por diversos fatores, nos quais se inclui o estilo de vida adotado pelo doente. O estilo de vida engloba aspetos como os hábitos e as rotinas de determinada pessoa, que nem sempre tem a noção que os seus comportamentos, se geridos corretamente, podem ajudar a reduzir a frequência e a intensidade das crises de enxaqueca, prevenindo-as.

Desta forma, uma primeira abordagem não farmacológica na prevenção da enxaqueca deve passar por encorajar o doente a modificar alguns hábitos do seu dia-a-dia. Explicar os benefícios da mudança, de maneira que o próprio doente consiga ao longo do tempo identificar os fatores desencadeantes das crises, não se acomodando apenas à terapêutica farmacológica, é preponderante para que este perceba que tem um papel fundamental na gestão da sua condição.

Atualmente existem também outras intervenções alternativas não farmacológicas indicadas na profilaxia da enxaqueca, como a terapia cognitivo-comportamental, o biofeedback, técnicas de relaxamento, neuromodulação e ainda o uso de nutracêuticos (suplementos alimentares). Alguns benefícios do tratamento não farmacológico são os seguintes:

- Ajudar os doentes que não obtêm os resultados esperados com tratamento farmacológico;
- Alternativa quando existem contra-indicações para alguns medicamentos;
- Opção mais económica que os medicamentos.

8.2.1. Modificações do estilo de vida

As principais modificações a nível do estilo de vida que se encontram descritas na literatura passam por alterar os hábitos do sono, realizar exercício físico e ter uma dieta equilibrada.

Hábitos do sono

As perturbações do sono, que incluem insónia, apneia do sono, má qualidade do sono, despertar durante a noite ou despertar matinal precoce, problemas em adormecer, entre outros, encontram-se descritos como um dos principais fatores desencadeantes das crises de enxaqueca. Na verdade, muitos médicos até optam por prescrever medicamentos com efeitos secundários sedativos como forma de tentar combater a má higiene do sono (Vgontzas & Pavlović, 2018).

As principais recomendações que devem ser dadas ao doente de forma a tentar combater estes problemas são: usar o quarto apenas como um sítio para dormir e descansar e não como um espaço de lazer; manter o quarto silencioso, arejado e escuro na hora de dormir; tentar adormecer sempre à mesma hora todas as noites e, caso não consiga adormecer num espaço de 20-30 minutos a seguir à hora de deitar, sair do quarto (para que a cama não seja associada a sentimentos como frustração e ansiedade); evitar ter aparelhos eletrónicos (telemóvel e tablet) e televisão no quarto; não dormir ou fazer sestas durante o dia (Haghdoost & Togha, 2022).

Exercício físico

Relativamente à eficácia do exercício físico como medida profilática da enxaqueca, alguns estudos relatam uma redução significativa na intensidade da dor, assim como benefícios ao nível da frequência e duração das crises (Amin et al., 2018). Muitos dos doentes que sofrem de enxaqueca apresentam um estilo de vida sedentário, pelo que a prática de exercício físico de intensidade ligeira a moderada, durante 20 minutos ou até menos, com o objetivo de aumentar gradualmente este tempo, é melhor do que não

praticar exercício físico nenhum. Os exercícios físicos cardiorrespiratórios como caminhadas, jogging e ciclismo são um exemplo de atividades que podem ser benéficas para quem sofre de enxaqueca e um ponto de partida para combater o sedentarismo. Ainda assim, escolher um tipo de exercício físico que se goste é sempre a melhor opção (Robblee & Starling, 2019).

Alimentação

A alimentação equilibrada é também fundamental na prevenção da enxaqueca uma vez que se acredita que certo tipo de alimentos possam desencadear as crises. A forma como cada alimento afeta determinada pessoa depende de vários fatores, dos quais a quantidade ingerida. O chocolate, a cafeína, o leite, o queijo, os citrinos, os alimentos gordos e o álcool são alguns dos alimentos frequentemente mais relatados (Hindiye et al., 2020). Contudo, existem também relatos de alimentos que, quando retirados abruptamente da dieta habitual, podem provocar as crises de enxaqueca (e.g., cafeína), pelo que é preciso existir um equilíbrio quando se consideram alterações na alimentação. De forma geral, os doentes devem ser aconselhados a praticar refeições regulares, a evitar saltar refeições, principalmente o pequeno-almoço e a beber vários copos de água ao longo do dia.

Com base na premissa de que, ao identificar fatores alimentares desencadeantes, as crises de enxaqueca podem ser prevenidas, surgiram as chamadas “dietas de eliminação”. Estas pressupõem que os doentes devem estar atentos à elevada frequência das crises quando expostos a um certo tipo de alimento e evitá-lo durante um período, para avaliar se de facto causa alguma reação no organismo (Gazerani, 2020).

As dietas sem glúten (restringem alimentos que contém trigo, cevada e centeio), dietas anti-histamínicas (restringem alimentos com elevados níveis de histamina, como vegetais, vinho, cerveja e produtos lácteos fermentados), dietas sem tiramina (restringem alimentos e bebidas fermentados, como queijo, vinho e cerveja), dietas com baixo teor em gordura e dietas de baixo índice glicémico são alguns exemplos de “dietas de eliminação”. Por outro lado também existem dietas ricas em determinados alimentos, contrárias às “dietas de eliminação”, como as dietas ricas em ácidos-gordos ómega-3 e baixas em ácidos gordos ómega 6 e as dietas cetogénicas, que são ricas em gorduras e baixas em hidratos de carbono (Robblee & Starling, 2019).

8.2.2. Intervenções alternativas

O stress é de facto um dos principais fatores desencadeantes da enxaqueca relatados na literatura e por isso a importância da sua gestão é evidente. O aumento dos níveis de stress está associado a fatores relacionados com o estilo de vida adotado pelo doente, como o tabagismo, o uso excessivo de medicamentos, a falta de exercício físico e ainda a obesidade (Westergaard et al., 2016). No presente, a gestão do stress pode ser conseguida com recurso a terapias alternativas, como a terapia cognitivo-comportamental, o biofeedback e as técnicas de relaxamento. Este tipo de tratamentos não farmacológicos são recomendados sobretudo na presença de comorbilidades psiquiátricas.

A neuromodulação também é uma área que se encontra em desenvolvimento na profilaxia não farmacológica da enxaqueca, cujo objetivo passa por atenuar a sensação de dor.

Por fim, os produtos nutracêuticos têm vindo a ganhar popularidade na prevenção da enxaqueca, pelo que serão também descritos. A sua utilização, apesar de não ser suportada por muitos estudos, tem demonstrado ser tolerável pelos doentes e apresentado resultados eficazes (Rajapakse & Pringsheim, 2016).

8.2.2.1. Terapia cognitivo-comportamental

A terapia cognitivo-comportamental (TCC) é um tratamento que utiliza fatores cognitivos para melhorar as perturbações mentais e o sofrimento psicológico. O seu objetivo passa por ajudar os doentes a desenvolver estratégias preventivas contra os seus problemas mentais, neste caso relacionados com a enxaqueca, como a identificação de fatores desencadeantes (e.g., stress) e a modificação de pensamentos, sentimentos e comportamentos.

A TCC tem demonstrado ser útil na redução da dor e da incapacidade e, especificamente na enxaqueca, apresentou eficácia na redução da frequência das crises (Baloyannis et al., 2021). Deve ser incluída no tratamento da enxaqueca logo numa fase inicial (Christiansen et al., 2015) e pode ser realizada em sessões individuais ou de grupo, presencialmente ou online (Robblee & Starling, 2019). Os efeitos deste tipo de tratamento manifestam-se aproximadamente após cinco semanas de tratamento (Thorn et al., 2007).

8.2.2.2. Biofeedback

O biofeedback é uma técnica comportamental que visa ensinar os doentes a aprimorar a sua consciência e a controlar diversos parâmetros fisiológicos, como a frequência cardíaca, a respiração e a tensão muscular (medidas através de dispositivos externos), por meio de técnicas de relaxamento (Patel & Minen, 2019).

Tendo em conta os diferentes mecanismos fisiológicos envolvidos nesta patologia, podem ser utilizadas várias técnicas de biofeedback, cuja resposta é apresentada sobre a forma de imagens áudio ou visuais: feedback da temperatura periférica da pele (térmico); feedback do volume sanguíneo; feedback eletromiográfico (Nestoriuc et al., 2008).

Os estudos que comprovam a eficácia desta técnica são ainda escassos.

8.2.2.3. Técnicas de relaxamento

As técnicas de relaxamento são frequentemente combinadas com a TCC e com o biofeedback na prevenção da enxaqueca. Estas incluem, por exemplo, o treino autogénico, o relaxamento muscular progressivo, a respiração diafragmática, a hipnose, a meditação, o yoga e a acupuntura. É essencial a prática regular destas técnicas para que produzam resultados eficazes, pois atuam diminuindo a ativação do sistema nervoso simpático e na modulação da perceção da dor. Por conseguinte, podem ser utilizadas durante períodos de maior stress para o doente, quando estes se apercebem de níveis crescentes de tensão (Patel & Minen, 2019).

Estas técnicas podem ser ensinadas por profissionais de saúde, como os psicólogos, ou auto-aprendidas, através da visualização de vídeos ou imagens, facultados em várias aplicações (e.g., Youtube) (Singer et al., 2015).

8.2.2.4. Neuromodulação

A neuromodulação é uma área que tem vindo a emergir no que toca ao tratamento profilático da enxaqueca, que serve de complemento aos tratamentos tradicionalmente utilizados. Esta é uma técnica que envolve a estimulação do sistema nervoso periférico e/ou central, com o objetivo de intervir nos mecanismos subjacentes à cefaleia, de forma a aliviar os sintomas e a suprimir a dor (Cvetkovic & Jensen, 2019). É definida como “o

processo de inibição, estimulação, modificação, regulação ou alteração terapêutica da atividade, elétrica ou química, nos sistemas nervosos central, periférico ou autónomo” (Krames et al., 2009).

As técnicas de neuromodulação podem ser invasivas ou não-invasivas, sendo que são as segundas que podem constituir uma alternativa não farmacológica no tratamento preventivo da enxaqueca (Sociedade Portuguesa de Cefaleias, 2021), uma vez que são uma opção eficaz e de risco mínimo para os doentes. A neuromodulação não invasiva é constituída por diversas técnicas, entre as quais a estimulação transcutânea supraorbital, estimulação não invasiva do nervo vago, estimulação magnética transcraniana, estimulação elétrica transcraniana direta, estimulação elétrica percutânea do mastóide e estimulação vestibular calórica (Blech & Starling, 2020).

Em Portugal apenas estão disponíveis o dispositivo de estimulação transcutânea supraorbital e o dispositivo de estimulação não invasiva do nervo vago (Sociedade Portuguesa de Cefaleias, 2021), pelo que serão apenas essas as técnicas abordadas.

Na Figura 9, a imagem A representa o dispositivo de estimulação transcutânea supraorbital e a imagem B o dispositivo de estimulação não invasiva do nervo vago.

Estimulação transcutânea supraorbital

O dispositivo que realiza este tipo de neuromodulação encontra-se aprovado pela FDA tanto para o tratamento agudo como preventivo da enxaqueca, e garante segurança quando utilizado em monoterapia ou em combinação com medicamentos.

As evidências experimentais sugerem que estes dispositivos causam estimulação externa do nervo trigémeo o que, por sua vez, ativa por via transcutânea os ramos supratroclear e supraorbital do nervo oftálmico, através de um eletrodo bipolar autoadesivo que é aplicado na testa (Urits, Schwartz, et al., 2020).

Estimulação não invasiva do nervo vago

Os dispositivos que permitem estimular o nervo vago podem fazê-lo tanto no pescoço como através da sua porção auricular. Estes atuam ao modularem a nocicepção do nervo vago no sistema trigeminal. Estudos realizados em animais demonstraram que esta técnica pode reduzir a atividade neuronal e os níveis de glutamato no trigémeo, o que resulta na diminuição da dor (Viganò et al., 2019).

Os efeitos adversos associados a estes dispositivos são calor, comichão, vermelhidão ou dormência (Yuan & Chuang, 2021).

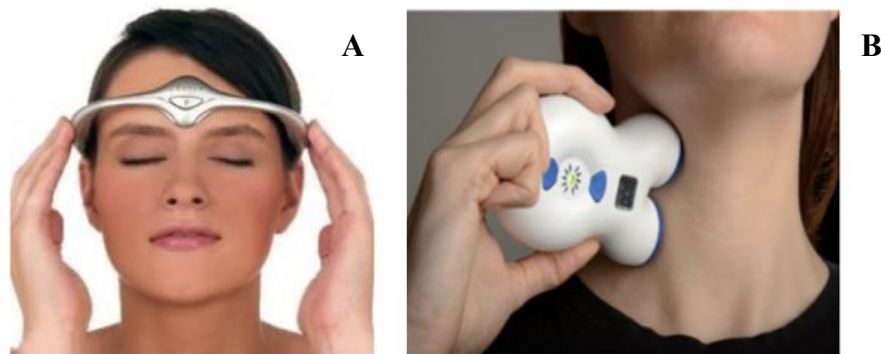


Figura 9 - Dispositivos de neuromodulação disponíveis em Portugal.
(Puledda & Shields, 2018).

8.2.2.5. Nutracêuticos

Um produto nutracêutico caracteriza-se como “uma substância que traz benefícios fisiológicos ou proporciona proteção contra doenças crónicas” (Kalra, 2003).

O tratamento com nutracêuticos, que possuem menos efeitos adversos quando comparados com os medicamentos habitualmente utilizados, inclui a toma de vitaminas (vitamina B2/riboflavina), suplementos (magnésio, coenzima Q10) e produtos à base de plantas (matricária), por doentes que não obtêm os resultados esperados com o tratamento convencional. Estes devem ser incorporados no plano de tratamento profilático pelo médico (apesar de não necessitarem de prescrição médica), que deve ter sempre em conta as preferências e as expectativas do doente.

Na Tabela 5 encontram-se descritas as dosagens recomendadas de cada nutracêutico, bem como os efeitos adversos observados em estudos e considerações a ter em conta durante a toma (Daniel & Mauskop, 2016). A evidência de eficácia de cada um é bastante reduzida e, no caso da matricária, não foi possível encontrar a dose recomendada.

Tabela 5 - Informações sobre os nutracêuticos sugeridos na terapêutica profilática da enxaqueca.

	Riboflavina	Magnésio	Coenzima Q10	Matricária
Dose recomendada	400 mg/dia	400 mg/dia (pode ser aumentado até 1200 mg/dia, se tolerado)	1-3 mg/kg/dia	Não foram encontradas recomendações
Efeitos adversos observados	Bem tolerada, efeitos secundários mínimos	Maioritariamente gastrointestinais (diarreia, náuseas e dores de estômago)	Anorexia, dispepsia, náuseas e diarreia	Artralgia e úlceras orais
Considerações	Não é recomendada para tratamento profilático em crianças	Monitorizar quando existe falência renal	Pode interagir a varfarina, anisindiona e dicumarol	Contraindicada em mulheres grávidas (pode causar contrações uterinas)

9. Inovações ao nível da terapêutica farmacológica

O CGRP é o neurotransmissor mais abundante no sistema trigeminovascular pelo que desempenha um papel fundamental na fisiopatologia da enxaqueca. Este neurotransmissor é constituído por 37 aminoácidos e encontra-se no organismo de duas formas: α -CGRP e β -CGRP, que derivam de genes diferentes. Estas apresentam cerca de 90% de similaridade e diferem apenas em 3 aminoácidos. O α -CGRP é o mais relevante para a enxaqueca porque é expresso maioritariamente nos neurónios sensoriais, enquanto o β -CGRP pode ser encontrado no sistema nervoso entérico (Edvinsson, 2019).

Relativamente aos recetores do CGRP, existem dois complexos: o primeiro é formado pelo recetor semelhante ao recetor da calcitonina (CLR) que interage com a proteína modificadora da atividade do recetor 1 (RAMP1) e forma o chamado recetor CGRP; o segundo é constituído pela interação do recetor da calcitonina (CTR) com a proteína modificadora da atividade do recetor 1 (RAMP1), que forma o heterodímero AMY1, uma vez que este segundo complexo também se liga à amilina (Gingell et al., 2019).

A sua libertação e conseqüente ligação aos recetores nos neurónios do gânglio trigeminal está associada a vários processos no organismo (Chiang & Schwedt, 2020). No SNC está envolvido na sensibilização central e na modulação e perceção da dor, pois promove a transmissão de informação nociceptiva. No sistema nervoso periférico, acredita-se que provoque a vasodilatação e desgranulação dos mastócitos, que resulta na sensibilização pró-inflamatória dos nociceptores (Goldberg & Silberstein, 2015).

Tendo em conta o papel do CGRP na fisiopatologia da enxaqueca, tornou-se evidente que se a sua atividade fosse reduzida, muito provavelmente as crises seriam evitadas. As crises podem ser evitadas através dos seguintes mecanismos: inibição da síntese e libertação do CGRP; redução da concentração de CGRP após a sua libertação; bloqueio da ligação aos seus recetores.

Os fármacos desenvolvidos especificamente para atuar nestes mecanismos incluem (Hay & Walker, 2017):

- Anticorpos monoclonais (mAbs) que reconhecem o CGRP;
- mAbs que reconhecem os recetores do CGRP;
- Pequenas moléculas que se ligam aos recetores e impedem a ligação do CGRP (antagonistas dos recetores do CGRP), designadas de “gepants”. Uma vez que são

utilizadas como terapêutica aguda e não na profilaxia da enxaqueca, não irão ser abordadas.

Os mAbs que inibem a ação do CGRP (anti-CGRP) ou os seus recetores (anti-recetor de CGRP) assinalaram o início de uma nova era no tratamento preventivo da enxaqueca e estão recomendados em doentes que sofram mais de 4 dias de enxaqueca por mês. Em contraste com todas as outras alternativas atualmente aprovadas para a profilaxia, estes fármacos foram desenvolvidos para atuar especificamente na fisiopatologia subjacente da enxaqueca. Atualmente existem 4 mAbs produzidos para a profilaxia da enxaqueca, seja esta episódica ou crónica, com ou sem aura: eptinezumab, fremanezumab, galcanezumab e erenumab. Os primeiros 3 são anticorpos humanizados e têm como alvo o CGRP. Por outro lado, o erenumab é um anticorpo totalmente humano e a sua ação resulta da ligação ao recetor do CGRP (Cohen et al., 2022).

Os anticorpos anti-CGRP e anti-recetor de CGRP oferecem vantagens em relação a outras opções de tratamento. Como possuem um tempo de semivida prolongado, os doentes não necessitam de tomar a medicação com regularidade, o que por conseguinte aumenta a sua adesão e tolerância ao tratamento. Além disso, são também altamente seletivos e ligam-se aos seus alvos com grande afinidade, o que reduz significativamente a probabilidade de efeitos indesejados. Por fim, estes fármacos não sofrem metabolização hepática e sim metabolização pelo sistema reticuloendotelial (Cohen et al., 2022) logo, a possibilidade de interagirem com enzimas da família do citocromo P450 e ainda de apresentarem hepatotoxicidade, é reduzida. A principal desvantagem que apresentam é que necessitam de ser administrados por via injetável e, por esse motivo, reações ligeiras no local de injeção, como dor, podem ocorrer (Edvinsson et al., 2018).

Na Tabela 6 encontra-se especificadas as características individuais de cada um dos mAbs aprovados para tratamento profilático da enxaqueca. Todos apresentam evidências sólidas de eficácia, de nível A. Ainda assim, estão indicados no tratamento farmacológico preventivo apenas em situações de insucesso, efeitos adversos, contraindicações ou intolerância aos fármacos preventivos orais disponíveis (Sociedade Portuguesa de Cefaleias, 2021).

9.1. Fremanezumab

O fremanezumab foi aprovado para tratamento preventivo da enxaqueca em 2018 pela FDA e em 2019 pela EMA. É um anticorpo do tipo IgG₂ humanizado anti-CGRP que atua sobre as formas α e β desta proteína (Bigal et al., 2019).

Os resultados de dois ensaios clínicos de Fase II e dois ensaios clínicos de Fase III que envolveram o fremanezumab subcutâneo demonstraram que este possui uma boa eficácia tanto na enxaqueca episódica como na enxaqueca crónica em relação aos grupos placebo. Os efeitos adversos relatados foram ligeiros ou moderados e envolveram maioritariamente o local de administração (dor, eritema ou rigidez), ocorrendo com alguma frequência (Lionetto et al., 2019). Foram também observados casos de nasofaringite, gastroenterite e dor nas costas (Mavridis et al., 2021).

Martelletti et al. (2020) realizaram uma meta-análise de vários ensaios para verificar a segurança e eficácia do fremanezumab na prevenção da enxaqueca. Esta revelou a sua eficácia em todos os tipos de enxaqueca e uma redução de 2,21 dias de enxaqueca por mês, às 12 semanas de seguimento.

As doses recomendadas de fremanezumab são então 225 mg mensalmente ou 675 mg trimestralmente (3 injeções consecutivas de 225 mg). A injeção deve ser realizada por via subcutânea no abdómen, na coxa ou no braço (Urits, Clark, et al., 2020).

9.2. Galcanezumab

O galcanezumab foi aprovado para tratamento preventivo da enxaqueca pela FDA e pela EMA em 2018. É um anticorpo do tipo IgG₄ humanizado anti-CGRP que atua sobre as formas α e β desta proteína (Urits, Yilmaz, et al., 2020).

Nos ensaios clínicos EVOLVE-1 e EVOLVE-2, que avaliaram a segurança e eficácia do galcanezumab na prevenção da enxaqueca, os resultados foram os seguintes, respetivamente (Stauffer et al., 2018; Skljarevski et al., 2018):

- O tratamento com galcanezumab resultou em uma redução significativa na média mensal de dias de enxaqueca, com uma diminuição de 4,7 dias quando administrado na dose de 120 mg e uma diminuição de 4,6 dias quando administrado na dose de 240 mg.
- A média mensal de dias de enxaqueca foi reduzida em 4,3 dias com a dose de 120 mg de galcanezumab e em 4,2 dias com a dose de 240 mg.

O tratamento profilático da enxaqueca com o galcanezumab deve iniciar com uma dose de carga de 240 mg, seguida de 120 mg administradas mensalmente (Chan & Goadsby, 2019).

O perfil de efeitos adversos do galcanezumab administrado por via subcutânea foi investigado por Camporeale et al. (2018), num grupo de doentes diagnosticados com enxaqueca episódica ou crónica que não tinham sido previamente expostos a nenhum outro tratamento. Os efeitos adversos mais frequentes foram desconforto no local da injeção, nasofaringite, infeções do trato respiratório superior, sinusite e dores nas costas.

9.3. Eptinezumab

O eptinezumab é um anticorpo do tipo IgG₁ humanizado anti-CGRP que atua sobre as formas α e β desta proteína, tendo sido aprovado para tratamento preventivo da enxaqueca mais tarde do que os restantes, em 2020 (Dhillon, 2020).

As reações adversas mais comuns verificadas nos ensaios clínicos que envolveram o eptinezumab foram as seguintes: infeções do trato respiratório superior, nasofaringite, náuseas, sinusite, gripe e hipersensibilidade (Ashina et al., 2020; Lipton et al., 2020; Kudrow et al., 2021; Winner et al., 2021).

De forma a avaliar a segurança e eficácia do eptinezumab no tratamento preventivo da enxaqueca episódica, foram conduzidos os estudos PROMISE-1 e PROMISE-2. Estes estudos concluíram que o eptinezumab nas doses de 100 mg e 300 mg reduz significativamente a frequência da enxaqueca, é bem tolerado e demonstra um perfil de segurança aceitável (Apelian et al., 2022).

A dose recomendada de eptinezumab é de 100 mg por perfusão intravenosa de 3 em 3 meses, ainda que a administração de 300 mg de 3 em 3 meses também pode ser útil para alguns doentes. Uma vez que é administrado por via intravenosa, este mAb apresenta a vantagem de ter um início de ação mais rápido do que os restantes, pelo que os doentes conseguem obter resultados mais rapidamente e consequentemente aderem mais ao tratamento. Por outro lado, tem as desvantagens de ser mais dispendioso e de requerer administração supervisionada, ao contrário dos outros mAbs que podem ser autoadministrados (Dhillon, 2020).

9.4. Erenumab

O erenumab foi aprovado para tratamento preventivo da enxaqueca em 2018, tanto pela FDA como pela EMA e é um anticorpo do tipo IgG₂ humano anti-recetor de CGRP.

Esta proteína apresenta um bom perfil de segurança e tolerabilidade e os efeitos adversos observados nos ensaios clínicos principais dos quais fez parte incluem nasofaringite, dor no local da injeção, infeções do trato respiratório superior, dores nas costas, gripe, fadiga e obstipação (Andreou et al., 2020).

No estudo STRIVE, foi avaliada a eficácia e segurança do erenumab nas doses de 70 mg e 140 mg, num total de 955 doentes que sofriam com enxaqueca episódica. Verificou-se uma diminuição na frequência de enxaqueca por mês, sendo que no grupo que tomou 70 mg a frequência diminuiu em 3,2 dias e no grupo que tomou 140 mg, a frequência diminuiu em 3,7 dias (Goadsby, Reuter, et al., 2017).

Numa meta-análise que avaliou os 5 ensaios clínicos conduzidos com o erenumab, ambas as dosagens (70 mg e 140 mg) demonstraram eficácia na redução dos dias de enxaqueca por mês, na redução dos dias de consumo de medicação específica de enxaqueca e em medidas de impacto e qualidade de vida (Zhu et al., 2019).

Uma vez que existem doentes que podem beneficiar de 70 mg e outros de 140 mg, Tepper et al. (2022) procuraram avaliar as diferenças terapêuticas e de tolerância das duas dosagens recomendadas de erenumab, tendo em conta a literatura existente. Os autores concluíram que quando administrado mensalmente numa dosagem de 140 mg, o erenumab tem uma eficácia superior e pode prevenir a progressão para enxaqueca crónica. As recomendações para profilaxia da enxaqueca com o erenumab indicam assim a administração subcutânea de 70-140 mg mensalmente.

Tabela 6 - Características dos mAbs aprovados para tratamento profilático da enxaqueca.

(Adaptado de Chan & Goadsby, 2019)

	Fremanezumab	Galcanezumab	Eptinezumab	Erenumab
Tipo de anticorpo	IgG2 humanizada	IgG4 humanizada	IgG1 humanizada	IgG2 humana
Alvo terapêutico	CGRP	CGRP	CGRP	Recetor de CGRP
T_{máx}	5-11 dias	7-14 dias	2,5-2,8 horas	4-11 dias
t_{1/2}	23–33 dias	25-32 dias	31–39 dias	~ 21 dias
Via de administração	Subcutânea	Subcutânea	Intravenosa	Subcutânea
Frequência de administração	Mensal ou trimestral	Mensal	Trimestral	Mensal
Dosagem	225 mg/mês ou 675 mg a cada 3 meses	Dose de carga de 240 mg seguida de 120 mg/mês	100 mg ou 300 mg a cada 3 meses	70 mg ou 140 mg/mês
Efeitos adversos	Dor/eritema/rigidez no local de administração, nasofaringite, gastroenterite e dorsalgias	Desconforto no local da injeção, nasofaringite, infecções do trato respiratório superior, sinusite e dores nas costas	Infeções do trato respiratório superior, nasofaringite, náuseas, sinusite, gripe e hipersensibilidade	Dor no local da injeção, nasofaringite, infecções do trato respiratório superior, dorsalgias, gripe, fadiga e obstipação

10. Resumo farmacoterapêutico

O tratamento profilático da enxaqueca não pode ser definido segundo um esquema uma vez que cada doente possui características próprias, pelo que nenhum fármaco é aconselhado em detrimento de outro, mas pode sim ser mais ou menos indicado, tendo em conta outras comorbilidades existentes e a história clínica do doente. Todos os fármacos com nível A de evidência de eficácia podem ser considerados como fármacos de primeira linha e cabe ao médico avaliar cada caso e discutir em conjunto com o doente a opção mais vantajosa. A Figura 10 apresenta um resumo das dosagens recomendadas de cada fármaco no tratamento profilático da enxaqueca.

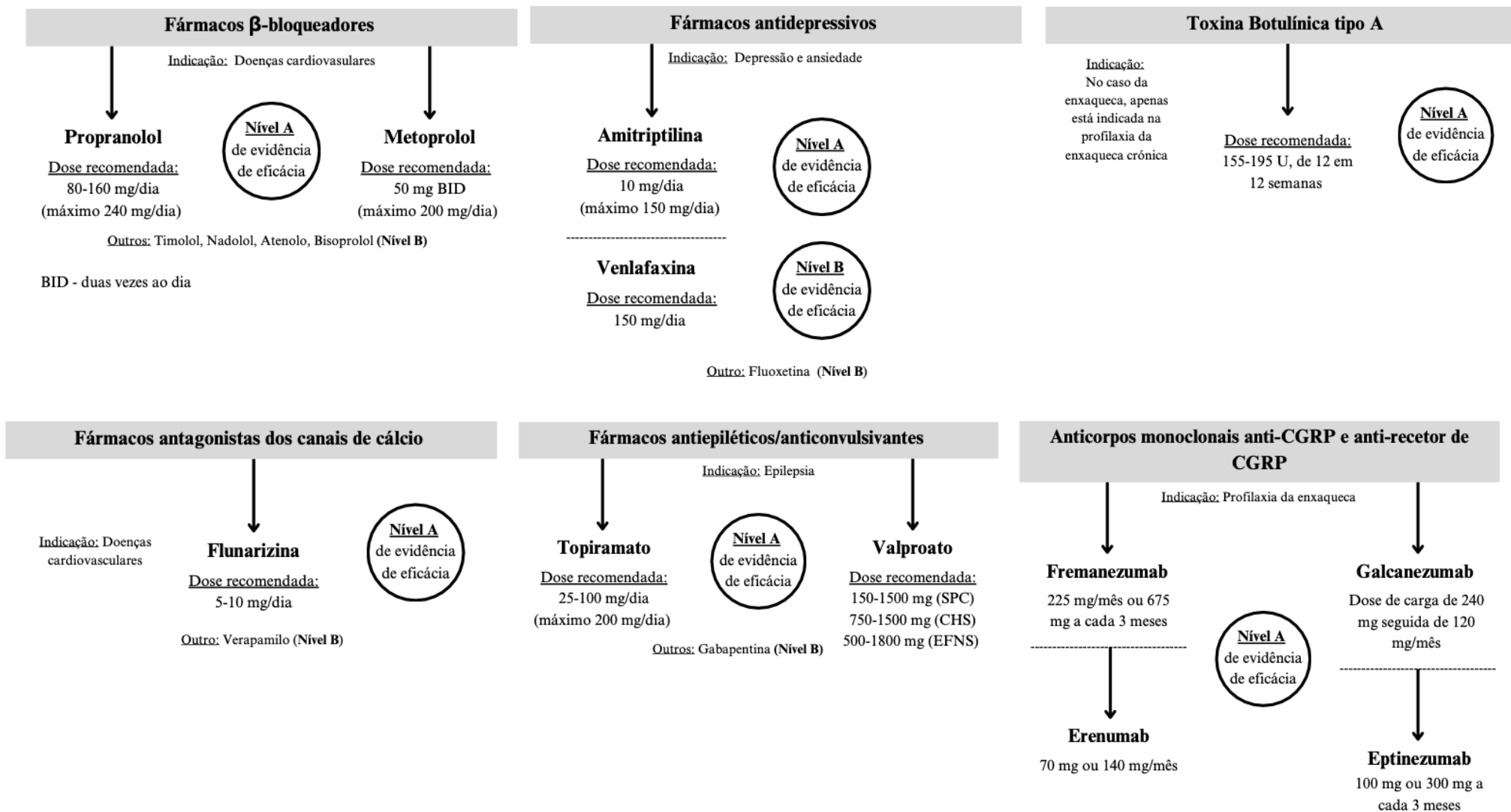


Figura 10 - Resumo do tratamento farmacológico profilático da enxaqueca.

11. Conclusão

A enxaqueca é uma doença crónica, sendo a segunda principal causa de anos vividos com incapacidade, a nível mundial. Esta revisão da literatura permitiu evidenciar que existem ainda muitas lacunas que precisam de ser preenchidas relativamente à sua fisiopatologia, de forma a permitir o desenvolvimento de novos fármacos que atuem especificamente nos mecanismos subjacentes a esta doença. A verdade é que as teorias propostas e os estudos realizados são vários, mas as certezas são poucas.

A enxaqueca tem também custos económicos e sociais associados. O impacto da enxaqueca na vida do doente reflete-se na sua vida pessoal, social e ainda profissional. Um estudo realizado em Portugal comprovou que 80% dos doentes com enxaqueca já sentiu a necessidade de faltar a eventos familiares ou com amigos por causa das crises, o que consequentemente acaba por prejudicar as suas relações (*MiGRA*, 2023). A nível profissional, são significativos a falta de produtividade gerada pelas crises e pelos seus sintomas associados e o absentismo resultante da enxaqueca.

A terapêutica profilática constitui atualmente uma parte fundamental do controlo de vários fatores associados às crises de enxaqueca e pode ser bastante efetiva, contudo, apresenta algumas limitações. A mais evidente de todas é que, quase todas as opções terapêuticas disponíveis não têm como principal indicação a profilaxia da enxaqueca, à exceção dos novos mAbs. Se por um lado, durante a tomada de decisão sobre o medicamento profilático mais adequado, o médico pode basear-se nas comorbilidades preexistentes e tentar conjugar a terapêutica profilática a instituir, por exemplo ao prescrever o propranolol a um doente que seja também hipertenso, ou a amitriptilina em caso de depressão, por outro lado, pelo que se verificou, a eficácia destes medicamentos como agentes profiláticos não está totalmente estabelecida e muitos estudos reforçam a necessidade de novas pesquisas, mais atuais.

Algumas das limitações destas terapêuticas não específicas para a profilaxia da enxaqueca incluem os riscos de efeitos adversos, bem como a administração diária e de longa duração do tratamento preventivo. Os doentes muitas vezes não realizam o tratamento corretamente porque encaram as crises de enxaqueca como episódios pontuais ou porque as associam a determinados acontecimentos do seu dia-a-dia. Neste caso, a estratégia deve passar por aumentar a adesão à terapêutica, sendo um passo decisivo clarificar os principais objetivos deste tipo de tratamento na adesão do doente. É importante fazer os doentes compreender que os benefícios só se manifestam geralmente

passados alguns meses, e que podem continuar a existir crises de enxaqueca, mas com uma redução na sua frequência e intensidade, o que melhora a qualidade de vida do doente.

O objetivo desta monografia foi abordar o estado da arte relativo à profilaxia medicamentosa da enxaqueca. Todavia, durante a pesquisa foi possível constatar que as abordagens não farmacológicas podem também ser um complemento, à abordagem farmacológica, ou uma alternativa em doentes com contraindicações a alguns medicamentos. As evidências relativas à sua eficácia não são robustas mas, até mesmo em conjunto com a medicação e, se utilizadas com a devida precaução e recomendação, podem ser parte integrante do tratamento, razão pela qual foram também mencionadas.

Por todos os sintomas debilitantes e impactos negativos que a enxaqueca acarreta, os indivíduos que sofrem de enxaqueca devem ser aconselhados a procurar ajuda profissional. O farmacêutico pode aqui ter um importante papel de encaminhamento, aconselhamento, acompanhamento e educação dos doentes. Afinal, a educação do doente é a base do sucesso de qualquer tipo de tratamento.

12. Referências bibliográficas

- Aguilar-Shea, A. L., & Diaz-de-Teran, J. (2022). Migraine review for general practice. *Atencion Primaria*, 54(2). <https://doi.org/10.1016/j.aprim.2021.102208>
- Ailani, J., Burch, R. C., & Robbins, M. S. (2021). The American Headache Society Consensus Statement: Update on integrating new migraine treatments into clinical practice. *Headache*, 61, 1021–1039. <https://doi.org/10.1111/head.14153>
- Al-Majed, A. A., Bakheit, A. H. H., Aziz, H. A. A., Alajmi, F. M., & AlRabiah, H. (2017). Propranolol. In *Profiles of Drug Substances, Excipients and Related Methodology* (Vol. 42, pp. 287–338). Academic Press Inc. <https://doi.org/10.1016/bs.podrm.2017.02.006>
- American Headache Society. (2019). The American Headache Society Position Statement On Integrating New Migraine Treatments Into Clinical Practice. *Headache*, 59(1), 1–18. <https://doi.org/10.1111/head.13456>
- Amin, F. M., Aristeidou, S., Baraldi, C., Czapinska-Ciepiela, E. K., Ariadni, D. D., Di Lenola, D., Fenech, C., Kampouris, K., Karagiorgis, G., Braschinsky, M., & Linde, M. (2018). The association between migraine and physical exercise. In *The journal of headache and pain* (Vol. 19, Issue 1, p. 83). <https://doi.org/10.1186/s10194-018-0902-y>
- Amiri, P., Kazeminasab, S., Nejadghaderi, S. A., Mohammadinasab, R., Pourfathi, H., Araj-Khodaie, M., Sullman, M. J. M., Kolahi, A. A., & Safiri, S. (2022). Migraine: A Review on Its History, Global Epidemiology, Risk Factors, and Comorbidities. In *Frontiers in Neurology* (Vol. 12). Frontiers Media S.A. <https://doi.org/10.3389/fneur.2021.800605>
- Andreou, A. P., Fuccaro, M., & Lambru, G. (2020). The role of erenumab in the treatment of migraine. In *Therapeutic Advances in Neurological Disorders* (Vol. 13). SAGE Publications Ltd. <https://doi.org/10.1177/1756286420927119>
- Anttila, V., Wessman, M., Kallela, M., & Palotie, A. (2018). Genetics of migraine. In *Handbook of Clinical Neurology* (Vol. 148, pp. 493–503). Elsevier B.V. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-64076-5.00031-4>
- Apelian, R., Boyle, L., Hirman, J., & Asher, D. (2022). Measuring dose-related efficacy of eptinezumab for migraine prevention: post hoc analysis of PROMISE-1 and PROMISE-2. *The Journal of Headache and Pain*, 23, 48. <https://doi.org/10.1186/s10194-022-01418-8>

- Ashina, M., Katsarava, Z., Do, T. P., Buse, D. C., Pozo-Rosich, P., Özge, A., Krymchantowski, A. V., Lebedeva, E. R., Ravishankar, K., Yu, S., Sacco, S., Ashina, S., Younis, S., Steiner, T. J., & Lipton, R. B. (2021). Migraine: epidemiology and systems of care. In *The Lancet* (Vol. 397, Issue 10283, pp. 1485–1495). Elsevier B.V. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32160-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32160-7)
- Ashina, M., Saper, J., Cady, R., Schaeffler, B. A., Biondi, D. M., Hirman, J., Pederson, S., Allan, B., & Smith, J. (2020). Eptinezumab in episodic migraine: A randomized, double-blind, placebo-controlled study (PROMISE-1). *Cephalalgia*, *40*(3), 241–254. <https://doi.org/10.1177/0333102420905132>
- Ashina, M., Terwindt, G. M., Al-Karagholi, M. A. M., de Boer, I., Lee, M. J., Hay, D. L., Schulte, L. H., Hadjikhani, N., Sinclair, A. J., Ashina, H., Schwedt, T. J., & Goadsby, P. J. (2021). Migraine: disease characterisation, biomarkers, and precision medicine. In *The Lancet* (Vol. 397, Issue 10283, pp. 1496–1504). Elsevier B.V. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32162-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32162-0)
- Bagnato, F., & Good, J. (2016). The Use of Antiepileptics in Migraine Prophylaxis. *Headache*, *56*(3), 603–615. <https://doi.org/10.1111/head.12781>
- Baloyannis, S. J., Bae, J.-Y., Sung, H.-K., Kwon, N.-Y., Go, H.-Y., Kim, T.-J., Shin, S.-M., & Lee, S. (2021). *Cognitive Behavioral Therapy for Migraine Headache: A Systematic Review and Meta-Analysis*. <https://doi.org/10.3390/medicina58010044>
- Becker, W. J. (2020). *Botulinum Toxin in the Treatment of Headache*. <https://doi.org/10.3390/toxins12120803>
- Bergman-Bock, S. (2018). Associations Between Migraine and the Most Common Psychiatric Co-Morbidities. *Headache*, *58*(2), 346–353. <https://doi.org/10.1111/head.13146>
- Bigal, M. E., Walter, S., & Rapoport, A. M. (2019). Fremanezumab as a preventive treatment for episodic and chronic migraine. *Expert Review of Neurotherapeutics*, *19*(8), 719–728. <https://doi.org/10.1080/14737175.2019.1614742>
- Binder, W. J., Brin, M. F., Blitzer, A., Schoenrock, L. D., & Pogoda, J. M. (2000). Botulinum toxin type a (BOTOX) for treatment of migraine headaches: An open-label study. *Otolaryngology - Head and Neck Surgery*, *123*(6), 669–676. <https://doi.org/10.1067/mhn.2000.110960>
- Blech, B., & Starling, A. J. (2020). *Noninvasive Neuromodulation in Migraine*. <https://doi.org/10.1007/s11916-020-00914-3/Published>

- Bron, C., Sutherland, H. G., & Griffiths, L. R. (2021). Exploring the hereditary nature of migraine. In *Neuropsychiatric Disease and Treatment* (Vol. 17, pp. 1183–1194). Dove Medical Press Ltd. <https://doi.org/10.2147/NDT.S282562>
- Bulut, S., Berilgen, M. S., Baran, A., Tekatas, A., Atmaca, M., & Mungen, B. (2004). Venlafaxine versus amitriptyline in the prophylactic treatment of migraine: Randomized, double-blind, crossover study. *Clinical Neurology and Neurosurgery*, 107(1), 44–48. <https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2004.03.004>
- Burch, R. C., Buse, D. C., & Lipton, R. B. (2019). Migraine: Epidemiology, Burden, and Comorbidity. In *Neurologic Clinics* (Vol. 37, Issue 4, pp. 631–649). W.B. Saunders. <https://doi.org/10.1016/j.ncl.2019.06.001>
- Burgen, A. S. V, Dickens, F., & Zatman, L. J. (1948). The action of botulinum toxin on the neuro-muscular junction. In *J. Physiol. (1949)* (Vol. 09). <https://doi.org/10.1113/jphysiol.1949.sp004364>
- Burstein, R., Nosedá, R., & Borsook, D. (2015). *Migraine: Multiple Processes, Complex Pathophysiology*. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0373-15.2015>
- Camporeale, A., Kudrow, D., Sides, R., Wang, S., Dycke, A. Van, Selzler, K. J., & Stauffer, V. L. (2018). *A phase 3, long-term, open-label safety study of Galcanezumab in patients with migraine*. <https://doi.org/10.1186/s12883-018-1193-2>
- Chan, C., & Goadsby, P. J. (2019). Recent Advances in Pharmacotherapy for Episodic Migraine. *CNS Drugs*, 33(11), 1053–1071. <https://doi.org/10.1007/s40263-019-00665-9>
- Chasman, D. I., Schürks, M., Anttila, V., De Vries, B., Schminke, U., Launer, L. J., Terwindt, G. M., Van Den Maagdenberg, A. M. J. M., Fendrich, K., Völzke, H., Ernst, F., Griffiths, L. R., Buring, J. E., Kallela, M., Freilinger, T., Kubisch, C., Ridker, P. M., Palotie, A., Ferrari, M. D., ... Kurth, T. (2011). Genome-wide association study reveals three susceptibility loci for common migraine in the general population. *Nature Genetics*, 43(7), 695–698. <https://doi.org/10.1038/ng.856>
- Chen, S. T., & Wu, J. W. (2020). A new era for migraine: The role of calcitonin gene-related peptide in the trigeminovascular system. In *Progress in Brain Research* (Vol. 255, pp. 123–142). Elsevier B.V. <https://doi.org/10.1016/bs.pbr.2020.05.012>
- Chiang, C. C., & Schwedt, T. J. (2020). Calcitonin gene-related peptide (CGRP) - targeted therapies as preventive and acute treatments for migraine — The monoclonal

- antibodies and gepants. In *Progress in Brain Research* (Vol. 255, pp. 143–170). Elsevier B.V. <https://doi.org/10.1016/bs.pbr.2020.06.019>
- Christiansen, S., Jürgens, T. P., & Klinger, R. (2015). Outpatient Combined Group and Individual Cognitive-Behavioral Treatment for Patients with Migraine and Tension-Type Headache in a Routine Clinical Setting. *Headache*, 55(8), 1072–1091. <https://doi.org/10.1111/head.12626>
- Cohen, F., Yuan, H., Depoy, E. M. G., & Silberstein, S. D. (2022). *The Arrival of Anti-CGRP Monoclonal Antibodies in Migraine*. <https://doi.org/10.1007/s13311-022-01230-x>
- Cutrer, F. M. (2023). Pathophysiology, clinical manifestations, and diagnosis of migraine in adults. In J. W. Swanson & R. P. G. Jr (Eds.), *UpToDate*. www.uptodate.com/contents/pathophysiology-clinical-manifestations-and-diagnosis-of-migraine-in-adults.
- Cutrer, F. M., Limmroth, V., & Moskowitz, M. A. (1997). *Possible mechanisms of valproate in migraine prophylaxis*. <https://doi.org/10.1046/j.1468-2982.1997.1702093.x>
- Cvetkovic, V. V., & Jensen, R. H. (2019). Neurostimulation for the treatment of chronic migraine and cluster headache. In *Acta Neurologica Scandinavica* (Vol. 139, Issue 1, pp. 4–17). Blackwell Publishing Ltd. <https://doi.org/10.1111/ane.13034>
- Danesh, A., & Gottschalk, P. C. H. (2019). Beta-Blockers for Migraine Prevention: a Review Article. In *Current Treatment Options in Neurology* (Vol. 21, Issue 4). Current Science Inc. <https://doi.org/10.1007/s11940-019-0556-3>
- Daniel, O., & Mauskop, A. (2016). Nutraceuticals in Acute and Prophylactic Treatment of Migraine. In *Current Treatment Options in Neurology* (Vol. 18, Issue 4, pp. 1–8). Current Science Inc. <https://doi.org/10.1007/s11940-016-0398-1>
- Davanzo, R., Bua, J., Paloni, G., & Facchina, G. (2014). Breastfeeding and migraine drugs. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 70(11), 1313–1324. <https://doi.org/10.1007/s00228-014-1748-0>
- Dhillon, S. (2020). Eptinezumab: First Approval. *Drugs*, 80(7), 733–739. <https://doi.org/10.1007/s40265-020-01300-4>
- Diener, H. C., Dodick, D. W., Aurora, S. K., Turkel, C. C., Degryse, R. E., Lipton, R. B., Silberstein, S. D., & Brin, M. F. (2010). OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine: Results from the double-blind, randomized, placebo-controlled

- phase of the PREEMPT 2 trial. *Cephalalgia*, 30(7), 804–814. <https://doi.org/10.1177/0333102410364677>
- Do, T. P., Hvedstrup, J., & Schytz, H. W. (2018). Botulinum toxin: A review of the mode of action in migraine. In *Acta Neurologica Scandinavica* (Vol. 137, Issue 5, pp. 442–451). Blackwell Publishing Ltd. <https://doi.org/10.1111/ane.12906>
- Dodick, D. W. (2018). A Phase-by-Phase Review of Migraine Pathophysiology. *Headache*, 58, 4–16. <https://doi.org/10.1111/head.13300>
- DrugBank. (2023). *DrugBank*. <https://go.drugbank.com/drugs>
- Ducros, A. (2021). Genetics of migraine. In *Revue Neurologique* (Vol. 177, Issue 7, pp. 801–808). Elsevier Masson France. <https://doi.org/10.1016/j.neurol.2021.06.002>
- Edvinsson, L. (2019). Role of CGRP in migraine. In *Handbook of Experimental Pharmacology* (Vol. 255, pp. 121–130). Springer New York LLC. https://doi.org/10.1007/164_2018_201
- Edvinsson, L., Haanes, K. A., Warfvinge, K., & Krause, Di. N. (2018). CGRP as the target of new migraine therapies - successful translation from bench to clinic. In *Nature Reviews Neurology* (Vol. 14, Issue 6, pp. 338–350). Nature Publishing Group. <https://doi.org/10.1038/s41582-018-0003-1>
- Evers, S., Fra, J. A., Frese, A., Goadsby, P. J., Linde, M., May, A., & Sá Ndor, P. S. (2009). *EFNS guideline on the drug treatment of migraine-revised report of an EFNS task force*. <https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2009.02748.x>
- Freilinger, T., Anttila, V., De Vries, B., Malik, R., Kallela, M., Terwindt, G. M., Pozo-Rosich, P., Winsvold, B., Nyholt, D. R., Van Oosterhout, W. P. J., Artto, V., Todt, U., Hämäläinen, E., Fernández-Morales, J., Louter, M. A., Kaunisto, M. A., Schoenen, J., Raitakari, O., Lehtimäki, T., ... Van Den Maagdenberg, A. M. J. M. (2012). Genome-wide association analysis identifies susceptibility loci for migraine without aura. *Nature Genetics*, 44(7), 777–782. <https://doi.org/10.1038/ng.2307>
- Fumagalli, C., Maurizi, N., Marchionni, N., & Fornasari, D. (2020). β -blockers: Their new life from hypertension to cancer and migraine. In *Pharmacological Research* (Vol. 151). Academic Press. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2019.104587>
- Galletti, F., Cupini, L. M., Corbelli, I., Calabresi, P., & Sarchielli, P. (2009). Pathophysiological basis of migraine prophylaxis. In *Progress in Neurobiology* (Vol. 89, Issue 2, pp. 176–192). <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2009.07.005>
- Gazerani, P. (2020). Migraine and diet. In *Nutrients* (Vol. 12, Issue 6, pp. 1–11). MDPI AG. <https://doi.org/10.3390/nu12061658>

- GDB Results*. (2019). <https://doi.org/https://doi.org/10.6069/1D4Y-YQ37>
- Ghodke-Puranik, Y., Thorn, C. F., Lamba, J. K., Leeder, J. S., Song, W., Birnbaum, A. K., Altman, R. B., & Klein, T. E. (2013). Valproic acid pathway: Pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Pharmacogenetics and Genomics*, 23(4), 236–241. <https://doi.org/10.1097/FPC.0b013e32835ea0b2>
- Gingell, J. J., Hendrikse, E. R., & Hay, D. L. (2019). New Insights into the Regulation of CGRP-Family Receptors. In *Trends in Pharmacological Sciences* (Vol. 40, Issue 1, pp. 71–83). Elsevier Ltd. <https://doi.org/10.1016/j.tips.2018.11.005>
- Goadsby, P. J., & Holland, P. R. (2019). An Update: Pathophysiology of Migraine. In *Neurologic Clinics* (Vol. 37, Issue 4, pp. 651–671). W.B. Saunders. <https://doi.org/10.1016/j.ncl.2019.07.008>
- Goadsby, P. J., Holland, P. R., Martins-Oliveira, M., Hoffmann, J., Schankin, C., & Akerman, S. (2017). Pathophysiology of Migraine: A Disorder of Sensory Processing. *Physiol Rev*, 97, 553–622. <https://doi.org/10.1152/physrev.00034.2015.-Plaguing>
- Goadsby, P. J., Reuter, U., Hallström, Y., Broessner, G., Bonner, J. H., Zhang, F., Sapra, S., Picard, H., Mikol, D. D., & Lenz, R. A. (2017). A Controlled Trial of Erenumab for Episodic Migraine. *New England Journal of Medicine*, 377(22), 2123–2132. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1705848>
- Goldberg, S. W., & Silberstein, S. D. (2015). Targeting CGRP: A New Era for Migraine Treatment. *CNS Drugs*, 29. <https://doi.org/10.1007/s40263-015-0253-z>
- Gormley, P., Anttila, V., Winsvold, B. S., Palta, P., Esko, T., Pers, T. H., Farh, K. H., Cuenca-Leon, E., Muona, M., Furlotte, N. A., Kurth, T., Ingason, A., McMahon, G., Ligthart, L., Terwindt, G. M., Kallela, M., Freilinger, T. M., Ran, C., Gordon, S. G., ... Zhao, H. (2016). Meta-analysis of 375,000 individuals identifies 38 susceptibility loci for migraine. *Nature Genetics*, 48(8), 856–866. <https://doi.org/10.1038/ng.3598>
- Grangeon, L., Lange, K. S., Waliszewska-Prosól, M., Onan, D., Marschollek, K., Wiels, W., Mikulénka, P., Farham, F., Gollion, C., & Ducros, A. (2023). Genetics of migraine: where are we now? In *Journal of Headache and Pain* (Vol. 24, Issue 1). BioMed Central Ltd. <https://doi.org/10.1186/s10194-023-01547-8>
- Grazzi, L. (2020). Migraine and prophylaxis. In *Neurological Sciences* (Vol. 41, pp. 383–384). Springer-Verlag Italia s.r.l. <https://doi.org/10.1007/s10072-020-04640-x>
- Haghdoost, F., & Togha, M. (2022). *Migraine management: Non-pharmacological points for patients and health care professionals*. <https://doi.org/10.1515/med-2022-0598>

- Hay, D. L., & Walker, C. S. (2017). CGRP and its receptors. *Headache*, 57(4), 625–636. <https://doi.org/10.1111/head.13064>
- Hindiye, N. A., Zhang, N., Farrar, M., Banerjee, P., Lombard, L., & Aurora, S. K. (2020). The Role of Diet and Nutrition in Migraine Triggers and Treatment: A Systematic Literature Review. In *Headache* (Vol. 60, Issue 7, pp. 1300–1316). Blackwell Publishing Inc. <https://doi.org/10.1111/head.13836>
- International Headache Society. (2018). Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. In *Cephalalgia* (Vol. 38, Issue 1, pp. 1–211). SAGE Publications Ltd. <https://doi.org/10.1177/0333102417738202>
- Jackson, J. L., Cogbill, E., Santana-Davila, R., Eldredge, C., Collier, W., Gradall, A., Sehgal, N., & Kuester, J. (2015). A comparative effectiveness meta-analysis of drugs for the prophylaxis of migraine headache. *PLoS ONE*, 10(7). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0130733>
- Jackson, J. L., Kuriyama, A., & Hayashino, Y. (2012). *Botulinum Toxin A for Prophylactic Treatment of Migraine and Tension Headaches in Adults A Meta-analysis*. <http://jama.jamanetwork.com/>
- Jackson, J. L., Kuriyama, A., Kuwatsuka, Y., Nickoloff, S., Storch, D., Jackson, W., Zhang, Z.-J., & Hayashino, Y. (2019). *Beta-blockers for the prevention of headache in adults, a systematic review and meta-analysis*. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0212785>
- Joshi, S., Tepper, S. J., Lucas, S., Rasmussen, S., & Nelson, R. (2021). *A narrative review of the importance of pharmacokinetics and drug-drug interactions of preventive therapies in migraine management*. <https://doi.org/10.1111/head.14135>
- Kalra, E. K. (2003). Nutraceutical - Definition and Introduction. In *AAPS PharmSci* (Vol. 5, Issue 3). <http://vm.cfsan.fda.gov/~dms/dietsupp.html>.
- Kępczyńska, K., & Domitrz, I. (2022). *Botulinum Toxin - A Current Place in the Treatment of Chronic Migraine and Other Primary Headaches*. <https://doi.org/10.3390/toxins14090619>
- Khalil, N. Y., AlRabiah, H. K., AL Rashoud, S. S., Bari, A., & Wani, T. A. (2019). Topiramate: Comprehensive profile. In *Profiles of Drug Substances, Excipients and Related Methodology* (Vol. 44, pp. 333–378). Academic Press Inc. <https://doi.org/10.1016/bs.podrm.2018.11.005>

- Khan, J., Asoom, L. I. Al, Sunni, A. Al, Rafique, N., Latif, R., Saif, S. Al, Almandil, N. B., Almohazey, D., AbdulAzeez, S., & Borgio, J. F. (2021). Genetics, pathophysiology, diagnosis, treatment, management, and prevention of migraine. In *Biomedicine and Pharmacotherapy* (Vol. 139). Elsevier Masson s.r.l. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2021.111557>
- Krames, E. S., Hunter Peckham, P., Rezai, A. R., & Aboelsaad, F. (2009). What Is Neuromodulation? In *Neuromodulation* (Vol. 1, pp. 3–8). Elsevier Ltd. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-374248-3.00002-1>
- Kudrow, D., Cady, R. K., Allan, B., Pederson, S. M., Hirman, J., Mehta, L. R., & Schaeffler, B. A. (2021). Long-term safety and tolerability of eptinezumab in patients with chronic migraine: a 2-year, open-label, phase 3 trial. *BMC Neurology*, 21(1). <https://doi.org/10.1186/s12883-021-02123-w>
- Lai, K. L., Pan, L. L. H., Liao, K. K., & Chen, W. T. (2020). Electrophysiological basis for antiepileptic drugs in migraine prevention. In *Progress in Brain Research* (Vol. 255, pp. 69–97). Elsevier B.V. <https://doi.org/10.1016/bs.pbr.2020.05.016>
- Linde, M., Mulleners, W., Chronicle, E., & McCrory, D. (2013). *Topiramate for the prophylaxis of episodic migraine in adults (Review)*. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD010610>
- Lionetto, L., Curto, M., Cisale, G. Y., Capi, M., Cipolla, F., Guglielmetti, M., & Martelletti, P. (2019). Fremanezumab for the preventive treatment of migraine in adults. *Expert Review of Clinical Pharmacology*, 12(8), 741–748. <https://doi.org/10.1080/17512433.2019.1635452>
- Lipton, R. B., Goadsby, P. J., Smith, J., Schaeffler, B. A., Biondi, D. M., Hirman, J., Pederson, S., Allan, B., & Cady, R. (2020). Efficacy and safety of eptinezumab in patients with chronic migraine: PROMISE-2. *Neurology*, 94(13), E1365–E1377. <https://doi.org/10.1212/WNL.00000000000009169>
- Lucas, C. (2021). Migraine with aura. In *Revue Neurologique* (Vol. 177, Issue 7, pp. 779–784). Elsevier Masson s.r.l. <https://doi.org/10.1016/j.neurol.2021.07.010>
- Martelletti, P., Chen, Z., Wang, Z., Gao, B., Sun, N., Yang, Y., Sun, Y., & Chen, M. (2020). Safety and Efficacy of Fremanezumab for the Prevention of Migraine: A Meta-Analysis From Randomized Controlled Trials. *Frontiers in Neurology | Www.Frontiersin.Org*, 1, 435. <https://doi.org/10.3389/fneur.2020.00435>
- Martin, P. R. (2020). Triggers of Primary Headaches: Issues and Pathways Forward. *Headache*, 60(10), 2495–2507. <https://doi.org/10.1111/head.13901>

- Matak, I., Bölcskei, K., Bach-Rojecky, L., & Helyes, Z. (2019). *Mechanisms of Botulinum Toxin Type A Action on Pain*. <https://doi.org/10.3390/toxins11080459>
- Mavridis, T., Deligianni, C. I., Karagiorgis, G., Daponte, A., Breza, M., Mitsikostas, D. D., & Berzal-Herranz, A. (2021). *Monoclonal Antibodies Targeting CGRP: From Clinical Studies to Real-World Evidence-What Do We Know So Far?* <https://doi.org/10.3390/ph14070700>
- Meyers, T. J., Yin, J., Herrera, V. A., Pressman, A. R., Hoffmann, T. J., Schaefer, C., Avins, A. L., & Choquet, H. (2023). Transcriptome-wide association study identifies novel candidate susceptibility genes for migraine. *Human Genetics and Genomics Advances*, 4(3). <https://doi.org/10.1016/j.xhgg.2023.100211>
- MiGRA. (2023). <https://migraportugal.pt/sobre-cefaleias/enxaqueca/>
- Morris, J., & Dunham, A. (2023). *Metoprolol*. StatPearls Publishing.
- Nestoriuc, Y., Martin, A., Rief, W., & Andrasik, F. (2008). Biofeedback treatment for headache disorders: A comprehensive efficacy review. In *Applied Psychophysiology Biofeedback* (Vol. 33, Issue 3, pp. 125–140). <https://doi.org/10.1007/s10484-008-9060-3>
- Nye, B. L., & Thadani, V. M. (2015). Migraine and epilepsy: Review of the literature. In *Headache* (Vol. 55, Issue 3, pp. 359–380). <https://doi.org/10.1111/head.12536>
- Ozyalcin, S. N., Koknel Talu, G., Kiziltan, E., Yucel, B., Ertas, M., & Disci, R. (2005). *The Efficacy and Safety of Venlafaxine in the Prophylaxis of Migraine*. <https://doi.org/10.1111/j.1526-4610.2005.05029.x>
- Patel, P. S., & Minen, M. T. (2019). Complementary and Integrative Health Treatments for Migraine. In *Journal of Neuro-Ophthalmology* (Vol. 39, Issue 3, pp. 360–369). Lippincott Williams and Wilkins. <https://doi.org/10.1097/WNO.0000000000000841>
- Peng, K. P., & Wang, S. J. (2012). Migraine diagnosis: Screening items, instruments, and scales. In *Acta Anaesthesiologica Taiwanica* (Vol. 50, Issue 2, pp. 69–73). <https://doi.org/10.1016/j.aat.2012.05.002>
- Peroutka, S. J. (2014). What Turns on a Migraine? A Systematic Review of Migraine Precipitating Factors. In *Current Pain and Headache Reports* (Vol. 18, Issue 10). Current Medicine Group LLC 1. <https://doi.org/10.1007/s11916-014-0454-z>
- Pringsheim, T., Davenport, W. J., Mackie, G., Worthington, I., Aubé, M., Christie, S. N., Gladstone, J., Becker, W. J., & Canadian Headache Society Prophylactic Guidelines Development Group. (2012). Canadian Headache Society guideline for migraine

- prophylaxis. *The Canadian Journal of Neurological Sciences. Le Journal Canadien Des Sciences Neurologiques*, 39(2 Suppl 2), S1-59.
- Puledda, F., Martins Silva, E., Suwanlaong, K., & Goadsby, P. J. (2023). *Migraine from pathophysiology to treatment Enhanced Reader*. <https://doi.org/10.1007/s00415-023-11706-1>
- Rajapakse, T., & Pringsheim, T. (2016). Nutraceuticals in Migraine: A Summary of Existing Guidelines for Use. *Headache*, 56(4), 808–816. <https://doi.org/10.1111/head.12789>
- Ravichandran, E., Gong, Y., Al Saleem, F. H., Ancharski, D. M., Joshi, S. G., & Simpson, L. L. (2006). An initial assessment of the systemic pharmacokinetics of botulinum toxin. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 318(3), 1343–1351. <https://doi.org/10.1124/jpet.106.104661>
- Robblee, J., & Starling, A. J. (2019). SEEDS for success: Lifestyle management in migraine. In *Cleveland Clinic Journal of Medicine* (Vol. 86, Issue 11, pp. 741–749). Cleveland Clinic Educational Foundation. <https://doi.org/10.3949/ccjm.86a.19009>
- Romoli, M., Costa, C., Siliquini, S., Corbelli, I., Eusebi, P., Bedetti, C., Caproni, S., Cupini, L. M., Calabresi, P., & Sarchielli, P. (2018). Antiepileptic drugs in migraine and epilepsy: Who is at increased risk of adverse events? *Cephalalgia*, 38(2), 274–282. <https://doi.org/10.1177/0333102416683925>
- Schneider, J., Patterson, M., & Jimenez, X. F. (2019). Beyond depression: Other uses for tricyclic antidepressants. *CLEVELAND CLINIC JOURNAL OF MEDICINE*. <https://doi.org/10.3949/ccjm.86a.19005>
- Shapiro, R. E. (2012). Preventive treatment of migraine. In *Headache: Vol. 52 Suppl 2* (pp. 65–69). <https://doi.org/10.1111/j.1526-4610.2012.02242.x>
- Silberstein, S. D. (2016). The Use of Botulinum Toxin in the Management of Headache Disorders. *Seminars in Neurology*, 36(1), 92–98. <https://doi.org/10.1055/s-0036-1571443>
- Silberstein, S. D., Holland, S., Freitag, F., Dodick, D. W., Argoff, C., & Ashman, E. (2012). *Evidence-based guideline update: Pharmacologic treatment for episodic migraine prevention in adults*. www.neurology.org
- Simonetta, I., Riolo, R., Todaro, F., & Tuttolomondo, A. (2022). New Insights on Metabolic and Genetic Basis of Migraine: Novel Impact on Management and Therapeutical Approach. In *International Journal of Molecular Sciences* (Vol. 23, Issue 6). MDPI. <https://doi.org/10.3390/ijms23063018>

- Singer, A. B., Buse, D. C., & Seng, E. K. (2015). Behavioral Treatments for Migraine Management: Useful at Each Step of Migraine Care. In *Current Neurology and Neuroscience Reports* (Vol. 15, Issue 4). Current Medicine Group LLC 1. <https://doi.org/10.1007/s11910-015-0533-5>
- Skljarevski, V., Matharu, M., Millen, B. A., Ossipov, M. H., Kim, B. K., & Yang, J. Y. (2018). Efficacy and safety of galcanezumab for the prevention of episodic migraine: Results of the EVOLVE-2 Phase 3 randomized controlled clinical trial. *Cephalalgia*, 38(8), 1442–1454. <https://doi.org/10.1177/0333102418779543>
- Sociedade Portuguesa de Cefaleias. (2021). *Recomendações Terapêuticas para Cefaleias da Sociedade Portuguesa de Cefaleias*. 21. www.sinapse.pt
- Spalice, A., Del Balzo, F., Papetti, L., Zicari, A. M., Properzi, E., Occasi, F., Nicita, F., & Duse, M. (2016). Stroke and migraine is there a possible comorbidity? *Italian Journal of Pediatrics*, 42(1). <https://doi.org/10.1186/s13052-016-0253-8>
- Sprenger, T., Viana, M., & Tassorelli, C. (2018). Current Prophylactic Medications for Migraine and Their Potential Mechanisms of Action. *Neurotherapeutics*, 15(2), 313–323. <https://doi.org/10.1007/s13311-018-0621-8>
- Steiner, T. J., Jensen, R., Katsarava, Z., Linde, M., MacGregor, E. A., Osipova, V., Paemeleire, K., Olesen, J., Peters, M., & Martelletti, P. (2019). Aids to management of headache disorders in primary care (2nd edition). *Journal of Headache and Pain*, 20(1). <https://doi.org/10.1186/s10194-018-0899-2>
- Stubberud, A., C. Buse, D., Saxhaug Kristoffersen, E., Linde, M., & Tronvik, E. (2021). Is there a causal relationship between stress and migraine? Current evidence and implications for management. *The Journal of Headache and Pain*, 22–155.
- Stubberud, A., Flaaen, N. M., McCrory, D. C., Pedersen, S. A., & Linde, M. (2019). Flunarizine as prophylaxis for episodic migraine: A systematic review with meta-analysis. In *Pain* (Vol. 160, Issue 4, pp. 762–772). Lippincott Williams and Wilkins. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000001456>
- Sutherland, H. G., Albury, C. L., & Griffiths, L. R. (2019). Advances in genetics of migraine. In *Journal of Headache and Pain* (Vol. 20, Issue 1). BioMed Central Ltd. <https://doi.org/10.1186/s10194-019-1017-9>
- Sutherland, H. G., & Griffiths, L. R. (2017). Genetics of Migraine: Insights into the Molecular Basis of Migraine Disorders. In *Headache* (Vol. 57, Issue 4, pp. 537–569). Blackwell Publishing Inc. <https://doi.org/10.1111/head.13053>

- Szok, D., Csáti, A., Vécsei, L., & Tajti, J. (2015). Treatment of Chronic Migraine with OnabotulinumtoxinA: Mode of Action, Efficacy and Safety. *Toxins*, 7, 2659–2673. <https://doi.org/10.3390/toxins7072659>
- Tepper, S. J., Sheikh, H. U., Dougherty, C. O., Nahas, S. J., Do, P. K. W., Karanam, A. K., Blumenfeld, A. M., Abdrabboh, A., Rasmussen, S., Weiss, J. L., & Ailani, J. (2022). *Erenumab dosage for migraine prevention: An evidence-based narrative review with recommendations*. <https://doi.org/10.1111/head.14266>
- Tfelt-Hansen, P., Pascual, J., Ramadan, N., Dahlf, C., D'Amico, D., Diener, H. C., Hansen, J. M., Lanteri-Minet, M., Loder, E., McCrory, D., Plancade, S., & Schwedt, T. (2012). Guidelines for controlled trials of drugs in migraine: Third edition. A guide for investigators. In *Cephalalgia* (Vol. 32, Issue 1, pp. 6–38). <https://doi.org/10.1177/0333102411417901>
- Thorn, B. E., Pence, L. B., Ward, L. C., Kilgo, G., Clements, K. L., Cross, T. H., Davis, A. M., & Tsui, P. W. (2007). A Randomized Clinical Trial of Targeted Cognitive Behavioral Treatment to Reduce Catastrophizing in Chronic Headache Sufferers. *Journal of Pain*, 8(12), 938–949. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2007.06.010>
- Tzankova, V., J. Becker, W., & L.H. Chan, T. (2023). *Pharmacologic prevention of migraine*. <https://doi.org/10.1503/cmaj.221607/tab>
- Urits, I., Clark, G., An, D., Wesp, B., Zhou, R., Amgalan, A., Berger, A. A., Kassem, H., Ngo, A. L., Kaye, A. D., Kaye, R. J., Cornett, E. M., & Viswanath, O. (2020). An Evidence-Based Review of Fremanezumab for the Treatment of Migraine. *Pain and Therapy*, 9. <https://doi.org/10.6084/m9.figshare>
- Urits, I., Schwartz, R., Smoots, D., Koop, L., Veeravelli, S., Orhurhu, V., Cornett, E. M., Manchikanti, L., Kaye, A. D., Imani, F., Varrassi, G., & Viswanath, O. (2020). Peripheral Neuromodulation for the Management of Headache. *Anesth Pain Med*, 10(6), 110515. <https://doi.org/10.5812/aapm.110515>
- Urits, I., Yilmaz, M., Charipova, K., Gress, K., Bahrum, E., Swett, M., Berger, A. A., Kassem, H., Ngo, A. L., Cornett, E. M., Kaye, A. D., & Viswanath, O. (2020). An Evidence-Based Review of Galcanezumab for the Treatment of Migraine. *Neurology and Therapy*, 9. <https://doi.org/10.1007/s40120-020-00214-3>
- Vgontzas, A., & Pavlović, J. M. (2018). Sleep Disorders and Migraine: Review of Literature and Potential Pathophysiology Mechanisms. In *Headache* (Vol. 58, Issue 7, pp. 1030–1039). Blackwell Publishing Inc. <https://doi.org/10.1111/head.13358>

- Viganò, A., Toscano, M., Puledda, F., & Di Piero, V. (2019). *Treating Chronic Migraine With Neuromodulation: The Role of Neurophysiological Abnormalities and Maladaptive Plasticity*. <https://doi.org/10.3389/fphar.2019.00032>
- Westergaard, M. L., Glümer, C., Hansen, E. H., & Jensen, R. H. (2016). Medication overuse, healthy lifestyle behaviour and stress in chronic headache: Results from a population-based representative survey. *Cephalalgia*, 36(1), 15–28. <https://doi.org/10.1177/0333102415578430>
- Wheeler, A. H. (1998). *Botulinum Toxin A, Adjunctive Therapy for Refractory Headaches Associated With Pericranial Muscle Tension*. <https://doi.org/10.1046/j.1526-4610.1998.3806468.x>
- Winner, P. K., Mcallister, P., Chakhava, G., Ailani, J., Ettrup, A., Josiassen, M. K., Lindsten, A., Mehta, L., & Cady, R. (2021). *Effects of Intravenous Eptinezumab vs Placebo on Headache Pain and Most Bothersome Symptom When Initiated During a Migraine Attack*. <https://doi.org/10.1001/jama.2021.7665>
- Yuan, H., & Chuang, T.-Y. (2021). Update of Neuromodulation in Chronic Migraine. *Current Pain and Headache Report*, 1, 3. <https://doi.org/10.1007/s11916-021-00988-7>
- Zhu, C., Guan, J., Xiao, H., Luo, W., & Tong, R. (2019). Erenumab safety and efficacy in migraine: A systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. In *Medicine (United States)* (Vol. 98, Issue 52). Lippincott Williams and Wilkins. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000018483>