

**FAHESP - FACULDADE DE CIÊNCIAS HUMANAS, EXATAS E DA
SAÚDE DO PIAUÍ.**

**IESVAP - INSTITUTO DE EDUCAÇÃO SUPERIOR DO VALE DO
PARNAÍBA LTDA.**

<https://doi.org/10.47820/recima21.v3i5.1568>

**Aplicação dos antidepressivos tricíclicos na enxaqueca: uma revisão
bibliográfica**

PARNAÍBA - PI

2022

JOÃO MARCOS BRITO TRÉVIA,
JOSÉ KRENTEL FERREIRA NETO
PAULO DAVID PAIVA MESQUITA

**Aplicação dos antidepressivos tricíclicos na enxaqueca: uma revisão
bibliográfica**

Trabalho de conclusão de curso apresentado ao curso de Medicina da Faculdade de Ciências Humanas, exatas e da Saúde do Piauí como requisito à obtenção do título de bacharel sobre a Orientação do Prof. Dr. Juarez Lobo Bessa.

PARNAÍBA - PI
2022

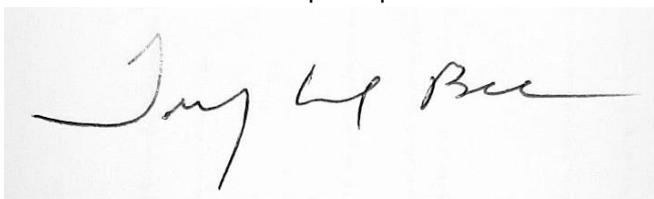
TERMO DE APROVAÇÃO

JOÃO MARCOS BRITO TRÉVIA,
JOSÉ KRENTEL FERREIRA NETO
PAULO DAVID PAIVA MESQUITA

Aplicação dos antidepressivos tricíclicos na enxaqueca: uma revisão bibliográfica

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Medicina da Faculdade de Ciências Humanas, exatas e da Saúde do Piauí, cidade Parnaíba, como requisito à obtenção do título de obtenção do grau de Bacharel, pela seguinte banca examinadora: Profº. Dr. José Lopes Pereira Júnior, Orientador – Profº. Dr. Juarez Lobo Bessa.

Assinatura dos membros participantes da banca

A handwritten signature in black ink, appearing to read "José Lopes Pereira Júnior".

José Lopes Pereira Júnior

PARNAÍBA - PI

2022

RESUMO

INTRODUÇÃO: A enxaqueca, ou migrânea, é caracterizada como uma dor de cabeça intensa, pulsante e de origem vasomotora (CHARLES, 2018). É um dos tipos de cefaleia primária, tendo causas multifatoriais, que pode se tornar uma condição crônica, que vai influenciar significativamente na qualidade de vida de aproximadamente 15% da população mundial (CALUMBY, 2015). **OBJETIVO:** O presente estudo teve como objetivo principal analisar artigos de pesquisas e revisões de bibliografias voltados aos efeitos de antidepressivos tricíclicos sobre a enxaqueca. **METODOLOGIA:** A bibliografia que será utilizada na presente produção científica baseia-se em artigos de pesquisas e de revisão sistemática de literatura, que serão procurados com recurso nas bases de dados eletrônicos, nomeadamente *Lilacs*, *PubMed*, *Scielo* e *Medline*. **CONSIDERAÇÕES FINAIS:** conclui-se que os antidepressivos tricíclicos são mais eficazes na prevenção da enxaqueca que os inibidores seletivos de reabsorção de serotonina, embora com efeitos adversos maiores, além de aumentar a sua eficácia com o passar do tempo.

Palavras-chave/Descritores: Antidepressivos Tricíclicos; Efeitos; Eficácia; Enxaqueca; Tratamento.

ABSTRACT

INTRODUCTION: Pulsation pain, or migrating pain is from SLE, as a source of intense headache, 2018). It is one of the types of primary headache, having multifactorial causes, which can become a condition that will significantly influence the quality of life of approximately 15% of the world's population (CALUMBY, 2015). **OBJECTIVE:** The present study aimed to analyze it aimed to research and improve the bibliographies applied to the effects of tricyclic antidepressants over a longer period. **METHODOLOGY:** The bibliography that will be used in this production is based on scientific articles from research and literature systematics, which will be searched with resources in electronic databases, namely *Lilacs*, *PubMed*, *S Reviewcielo* and *Medline*. **CONSIDERATIONS:** it is concluded that tricyclic antidepressants are more deabsorptive in preventing risks than selective res serotoninine inhibitors, although with major adverse effects, in addition to increasing their measure over time.

Keywords: Tricyclic Antidepressants; Effects; Efficiency; Migraine; Treatment.

LISTA DE TABELAS

TABELA 1 – Etapas da metodologia, incluindo descritores, bases de dados, números de artigos incluídos e excluídos por base.....**15**

TABELA 2 - Artigos selecionados incluindo ano de publicação, nacionalidade, tipo e método do estudo, estratégia empregada, resultados.....**15**

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	7
2. ENXAQUECA.....	8
2.1 DEFINIÇÃO.....	9
2.2 CLASSIFICAÇÃO.....	9
2.3 FISIOPATOLOGIA.....	9
2.4 DIAGNÓSTICO	10
3. ANTIDEPRESSIVOS TRICÍCLICOS.....	10
3.1 FARMACOCINÉTICA.....	11
3.2 FARMACODINÂMICA.....	11
3.3. PSICOFARMACOLOGIA.....	11
3.4. DOR NEUROPÁTICA.....	12
4. ENXAQUECA CRÔNICA.....	13
5. MATERIAIS E MÉTODOS.....	14
5.1 REVISÃO SISTEMÁTICA.....	14
5.2 ESTRATÉGIAS DE BUSCA.....	14
5.3 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO.....	14
6. RESULTADOS.....	14
CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	20
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	20

1. INTRODUÇÃO

A enxaqueca, ou migrânea, é caracterizada como uma dor de cabeça intensa, pulsante e de origem vasomotora (CHARLES, 2018). É um dos tipos de cefaleia primária, tendo causas multifatoriais, que pode se tornar uma condição crônica, que vai influenciar significativamente na qualidade de vida de aproximadamente 15% da população mundial (CALUMBY, 2015). A enxaqueca episódica é caracterizada por aqueles pacientes com enxaqueca que têm de 0 a 14 dias de dor de cabeça por mês, enquanto a enxaqueca crônica é caracterizada por 15 ou mais dias de dores de cabeça por mês (KATSARAVA, 2012).

Esta condição é um distúrbio neurológico episódico comum com fisiopatologia complexa que se manifesta como ataques recorrentes de dor de cabeça tipicamente latejante e unilateral, muitas vezes severa com certas características associadas, como náusea, fonofobia e fotofobia. Em cerca de 1/3 dos pacientes, a dor é precedida por sintomas neurológicos transitórios, que são mais frequentemente visuais, chamada de enxaqueca com aura (PIETROBON, 2013).

Dado que a enxaqueca crônica é uma doença debilitante e as taxas de resposta ao tratamento são bastante baixas, a identificação e o tratamento ou a eliminação dos fatores de risco é de grande importância. Os fatores mais importantes que conferem maior risco de conversão de enxaqueca episódica à enxaqueca crônica são o uso excessivo de medicamentos para enxaqueca aguda, tratamento agudo ineficaz, obesidade, depressão e eventos estressantes da vida, como divórcio ou sendo viúvo recentemente (MAY, 2016). Dessa forma, seu pico de incidência prevalece entre 30 e 50 anos, sendo mais comum no sexo feminino, e pode estar associada, em um número significativo de pacientes, com transtornos de ansiedade e depressivos (ALBUQUERQUE, 2013).

A prevalência de enxaqueca em crianças e adolescentes é de 7,7%, enquanto na população mundial é de cerca de 3%. Em pacientes do sexo feminino, a enxaqueca tem início predominante na puberdade, tendo 1,9 vezes mais chances de desenvolver migrânea em comparação aos pacientes do sexo masculino. O histórico de hereditariedade também é um fator relevante para obter êxito no diagnóstico clínico da enxaqueca (INTERNATIONAL ASSOCIATION FOR THE STUDY OF PAIN, 2011).

Segundo Pietrobon, 2013, a migrânea é uma doença genética complexa com estimativas de herdabilidade de até 50% e com uma provável herança multifatorial poligênica. A complexidade da doença, que depende da interação de vários genes e das interações biopsicossociais, tem dificultado a identificação de variantes comuns de suscetibilidade; a falta de consenso sobre a maioria dos loci de suscetibilidade identificados provavelmente reflete a heterogeneidade clínica e genética. A enxaqueca se distingue de outros tipos de cefaleia por duração de quatro a 72 horas; localização unilateral; qualidade pulsante; intensidade moderada a severa; agravado pela atividade física; e associações com náuseas, vômitos, fonofobia ou fotofobia. A terapia preventiva para enxaquecas episódicas pode diminuir a frequência e a gravidade da cefaleia e prevenir a progressão para enxaquecas crônicas (HA, 2019).

Os antidepressivos são uma opção importante para o tratamento preventivo da enxaqueca, em especial os tricíclicos (BURCH, 2019). Qualificados como medicamentos *off label* para a enxaqueca, sua eficácia ainda vem sendo bastante discutida em pesquisas, mas apresentam muitos resultados promissores (MORACZEWSKI, 2020). O manejo da enxaqueca crônica é complexo e muitos pacientes são relativamente refratários à terapia. Frequentemente, o encaminhamento a um especialista, o neurologista, será necessário e não deve ser atrasado indevidamente. Por outro lado, o médico da atenção primária deve ser capaz de fazer o diagnóstico, iniciar a terapia e tratar alguns pacientes menos refratários sem encaminhamento. O momento do encaminhamento dependerá da experiência do médico de atenção primária no tratamento da enxaqueca e da resposta do paciente à terapia inicial.

O presente estudo teve como objetivo principal analisar artigos de pesquisas e revisões de bibliografias voltados aos efeitos de antidepressivos tricíclicos sobre a enxaqueca, para isso também foi necessário a determinação de objetivos específicos, sendo eles: Estudar a epidemiologia da enxaqueca e fisiopatologia deste distúrbio; atualizar-se a respeito de métodos de diagnóstico e tratamentos e analisar a eficácia dos antidepressivos tricíclicos no tratamento da enxaqueca crônica.

A enxaqueca, também conhecida como migrânea é uma doença neuro vascular que se caracteriza por crises repetidas de dor de cabeça que podem ocorrer com uma frequência bastante variável: enquanto alguns pacientes apresentam poucas crises durante toda a vida, outros relatam diversos episódios a cada mês. Uma crise típica de enxaqueca é reconhecida pela dor que envolve metade da cabeça, piora com qualquer atividade física e está frequentemente associada à náusea, vômitos e desconforto com a exposição à luz e sons altos, podendo durar até 72 h. Um conjunto de sintomas neurológicos, conhecido pelo nome de aura, costuma acompanhar o quadro de dor (MORAIS, 2019).

Dentre as classificações das cefaleias, a migrânea é a de maior interesse devido à sua alta prevalência e seu elevado grau de comprometimento na qualidade de vida. O presente estudo justifica-se devido ao alto grau de comprometimento da qualidade de vida do portador de enxaqueca crônica, que ainda pode levar a queda na produtividade laboral e nas atividades da vida diária além do sofrimento físico e emocional, sendo assim, busca-se através de uma revisão integrativa da literatura analisar os efeitos dos antidepressivos tricíclicos sobre a enxaqueca (BROOME, 2020).

2. ENXAQUECA

Segundo o Ministério da Saúde, cerca de quinze por cento da população brasileira sofre de enxaqueca, um tipo de dor de cabeça forte que costuma aparecer associada a outros sintomas que causam bastante incômodo e afetam diretamente a qualidade de vida (FIGUEIREDO, 2015). A necessidade do paciente de se proteger de estímulos luminosos, sonoros e olfativos faz com que este se exclua de suas atividades diárias, de suas interações sociais e profissionais, acarretando, além de complicações econômicas, problemas socioafetivos e de relacionamentos amorosos e familiares, e, conseqüentemente, a transtornos maiores de humor.

A prevalência no sexo feminino é de duas a três vezes maior que no sexo masculino. Em aproximadamente 25% dos casos, a primeira manifestação da enxaqueca ocorre antes dos dez anos e, na sua maioria, antes dos 20 anos; pode, entretanto, aparecer até nas décadas finais da vida. Há evidência de história familiar em cerca de 67% dos casos (BERTOLUCCI, 2016). Há importantes fatores de risco que podem fazer com que se desenvolva a cronicidade dessa condição, como obesidade, ronco, distúrbios do sono, ingestão excessiva de cafeína, doença psiquiátrica, alta frequência de cefaleia basal, mudanças importantes na vida, lesão na cabeça ou pescoço, sexo feminino, transtornos de dor, baixo status socioeconômico (SCHWEDT, 2014).

2.1 DEFINIÇÃO

Segundo a 3ª Edição da Classificação Internacional das Cefaleias, 2019, a migrânea é uma cefaleia do tipo primária comum e incapacitante, apresentada como o terceiro transtorno mais prevalente em todo o mundo e como a terceira causa de incapacidade tanto em homens como em mulheres com idade abaixo dos 50 anos. Manifesta-se por uma dor unilateral, pulsátil, moderada ou severa e surge muitas vezes associada a náuseas e/ou vômitos, foto e fonofobia, sensibilidade aos odores, que pode durar, geralmente, entre 4 a 72 horas (MARQUES, 2016). A relação entre as manifestações clínicas da enxaqueca e a população mais frequentemente atingida, em idade ativa, acarreta o fato de esta condição ser um grande impacto econômico ao limitar as condições de vida dessas pessoas (STEINER, 2013).

2.2 CLASSIFICAÇÃO

A enxaqueca/migrânea pode ser classificada em três principais tipos: migrânea sem aura, migrânea com aura e migrânea crônica, que envolve os outros tipos. Migrânea sem aura é uma síndrome clínica caracterizada por cefaleia com características específicas e sintomas associados supracitados na definição; migrânea com aura é primariamente caracterizada pelos sintomas neurológicos focais transitórios que habitualmente precedem ou, às vezes, acompanham a cefaleia (KOWACS, 2019).

De acordo com Schwedt (2014), na enxaqueca crônica apresenta-se dores de cabeça em pelo menos quinze dias por mês, com pelo menos oito dias por mês em que suas dores de cabeça e sintomas associados são critérios para enxaqueca; esta condição é um enorme fardo para os pacientes devido às dores de cabeça frequentes; hipersensibilidade a estímulos visuais, auditivos e olfativos; náuseas e vômitos. Várias outras classificações existem para definir os diferentes tipos de manifestações dessa condição, mas as avaliadas serão as de maiores prevalência e importâncias econômicas e biopsicossocial.

2.3 FISIOPATOLOGIA

A enxaqueca é um conjunto de condições neurológicas que envolve o cérebro e seus tecidos associados. Primeiramente era considerada exclusivamente um distúrbio dos vasos sanguíneos, mas também participam da doença o sistema trigeminovascular e o córtex cerebral (PIETROBON, 2013). A via trigemino vascular transmite informação nociceptiva das meninges e das grandes artérias cerebrais ao cérebro passando também pelo núcleo trigeminal espinal. Nesse núcleo, os nociceptores convergem em neurônios que recebem sinais da pele periorbital e dos músculos ao redor do crânio; também transmite sinais nociceptivos ao tronco cerebral, hipotálamo e gânglios da base, influenciando no início de náusea, vômitos, bocejos, perda de apetite, lacrimejo, fadiga, ansiedade, irritabilidade e depressão. Ademais, a dor vai estar envolvida com eventos vasculares, celulares e moleculares, que ativarão nociceptores meníngeos com constrição e dilatação das artérias da pia-máter e o extravasamento de proteínas plasmáticas da dura-máter, juntamente com mecanismos de inflamação neurogênica, agregação plaquetária e degranulação dos mastócitos, tudo isso levando ao

desenvolvimento de moléculas pró-inflamatórias que alteram o meio onde estão os receptores de dor das meninges (MARQUES, 2016).

2.4 DIAGNÓSTICO

O diagnóstico é guiado essencialmente pela anamnese do paciente, conhecendo as características da dor, as condições que a agravam e a melhoram, a sua localização no crânio, os fatores de risco. A enxaqueca é uma condição de dor geralmente hemicraniana, de intensidade crescente, pode ter ou não auras, acompanhada quase sempre de náuseas e vômitos, fotofobia, fonofobia, osmofobia, irritabilidade, hiperacusia, durando até 72 horas no máximo (PORTO, 2014).

Segundo a 3ª edição da Classificação Internacional das Cefaleias, o diagnóstico da migrânea sem aura é de pelo menos 5 crises de dor durando de 4 horas a 3 dias (sem tratamento ou com tratamento inadequado), com localização unilateral, caráter pulsátil, intensidade moderada a forte, agravada por atividades físicas costumeiras, e náusea e/ou vômito e fotofobia e/ou fonofobia. Também, de acordo com a mesma classificação, o diagnóstico da enxaqueca com aura é a presença de ao menos um dos sintomas com aura totalmente reversíveis, como visual, sensorial, linguagem, motor; as características como sintomas de aura se espalhando gradualmente por 5 ou mais minutos, no mínimo dois destes em sucessão, acompanhados ou seguidos pela manifestação da dor enxaquecosa dentro de uma hora.

As manifestações variam entre os acometidos, bem como as associações entre elas, o que faz como que seja necessária uma anamnese muito bem-feita, conhecendo, com o auxílio de um diário de crises, o dia a dia do paciente em conjugação com a dor. Essa associação pode diferenciar a enxaqueca em suas diferentes classificações, como também pode de outras condições clínicas semelhantes.

3. ANTIDEPRESSIVOS TRICÍCLICOS

Os antidepressivos tricíclicos são uma classe de medicamentos usados no manejo e tratamento do transtorno depressivo maior. De grande importância nesse grupo se destacam, dentre vários, o mecanismo de ação e os usos off-label da terapia com estes antidepressivos no tratamento de pacientes com transtorno depressivo maior e outras condições relacionadas (MORACZEWSKI, 2021). Um dos usos off-label desse tipo de medicamento é no tratamento da dor causada pela enxaqueca, o que vem mostrando resultados positivos contra essa condição.

Os antidepressivos tricíclicos foram sintetizados, aproximadamente, na mesma época em que foi demonstrado que outras moléculas de três anéis, os primeiros neurolépticos antipsicóticos, atuavam como tranquilizantes efetivos na esquizofrenia, e, durante esses testes, foi descoberta sua atuação como antidepressivos. Muito tempo depois da observação de suas propriedades antidepressivas, descobriu-se que os antidepressivos tricíclicos bloqueavam as bombas de recaptação de noradrenalina ou simultaneamente de noradrenalina e serotonina (STAHL, 2014).

3.1 FARMACOCINÉTICA

Os antidepressivos tricíclicos têm boa absorção, com biodisponibilidade de 40% a 50%, e meias-vidas longas, o que faz com que sejam geralmente administrados apenas uma vez ao dia, preferencialmente à noite, por seus efeitos sedativos. São extensamente metabolizados por conjugação com glicuronídeo, hidroxilação aromática e desmetilação, sendo apenas cerca de 5% excretados inalteradamente na urina. Também, são substratos do sistema CYP2D6, sendo substancialmente influenciados pelos níveis séricos desse sistema, havendo influências com outras drogas que têm modificações para com o CYP2D6, como a fluoxetina (KATZUNG, 2014).

3.2 FARMACODINÂMICA

A estrutura química de um antidepressivo tricíclico, como o nome sugere, consiste em uma estrutura de três anéis com uma amina secundária ou terciária anexada. Essas aminas terciárias tendem a ter maior bloqueio da recaptação da serotonina, enquanto as aminas secundárias têm maior bloqueio da recaptação da norepinefrina. Como existem combinações de diferentes estruturas de amina e variações na composição química, há uma contribuição para a multiplicidade de efeitos adversos observados, tanto em afinidade como em ligações a receptores. Dessa forma, esses antidepressivos vão atuar em aproximadamente cinco vias diferentes de neurotransmissores, nas quais vão atingir seus efeitos. Além de bloquear a recaptação de serotonina e norepinefrina nos terminais pré-sinápticos, atuam como antagonistas competitivos nos receptores pós-sinápticos alfa-colinérgicos (alfa1 e alfa2), muscarínicos e histaminérgicos (H1) (MORACZEWSKI, 2021).

3.3. PSICOFARMACOLOGIA

Além de suas funções antidepressivas sobre a serotonina e a noradrenalina, esta classe de antidepressivos tem outras ações farmacológicas indesejáveis, como bloqueios dos receptores colinérgicos muscarínicos, dos receptores H1-histamínicos, dos receptores α 1- adrenérgicos e dos canais de sódio sensíveis à voltagem. A ação anti-histamínica, com o bloqueio dos receptores de histamina H1, causa sedação e pode provocar ganho de peso; a ação anticolinérgica, com o bloqueio dos receptores colinérgicos muscarínicos M1, provoca boca seca, visão turva, retenção urinária e constipação intestinal; o bloqueio dos receptores α 1 adrenérgicos provoca hipotensão ortostática e tontura; o bloqueio de poucos canais de sódio sensíveis à voltagem no coração e no cérebro, em superdosagem, pode ser a causa de coma e convulsões, bem como arritmias cardíacas, parada cardíaca e morte (STAHL, 2014).

É uma medicação de ampla utilização contra o transtorno depressivo maior, que vem sendo colocada em 2ª linha neste combate. Essa classificação se dá por causa dos inúmeros efeitos que esse medicamento causa além do antidepressivo. Alguns destes efeitos podem ser de características negativas para uns, mas positivas para outros, como o ganho de peso e a sonolência, que podem ser úteis para um paciente com déficit de massa corporal e/ou dificuldades para iniciar o sono.

3.4. DOR NEUROPÁTICA

Segundo Stahl (2014) os antidepressivos tricíclicos não são meramente antidepressivos, visto que apresentam, também, efeitos no transtorno obsessivo-compulsivo, efeito antipânico em doses antidepressivas e mostram-se eficazes para alívio da dor neuropática e dor lombar em doses baixas. A dor é definida como uma experiência sensorial e emocional desagradável associada a dano real ou potencial ao tecido, ou descrita em termos de tal dano. Isso sugere que a dor é uma experiência subjetiva e que a mera presença de lesão física pode ou não a explicar adequadamente. A dor pode ser classificada como nociceptiva, inflamatória, neuropática ou funcional/disfuncional. A persistência da dor se deve principalmente à ativação de múltiplos mecanismos fisiopatológicos, levando à hiperexcitabilidade do sistema somatossensorial (DHARMSHAKTU, 2012).

A dor neuropática é uma condição incapacitante, capaz de se estender de vários meses a anos e não envolve somente a experiência física, mas também diversas dimensões humanas como afeto, cognição, comportamento e relação social, sendo uma das causas mais frequentes da procura por assistência médica, e é causada por uma lesão ou doença que afeta o sistema somatossensorial. Esse tipo de dor não é uma condição única, mas uma síndrome causada por uma gama de diferentes doenças e lesões, que se manifesta como um conjunto de sintomas e sinais que podem ser originados no sistema nervoso central, periférico, ou em ambos. Os mecanismos que envolvem essa condição são a hiperexcitabilidade e a atividade ectópica, que são únicos na dor neuropática.

O neurônio lesado terá uma modulação dos canais de sódio voltagem-dependente, o que irá alterar a excitabilidade da membrana neuronal e a eletrogênese. Essas alterações resultarão em gerações de potenciais de ação inapropriados e disparos repetitivos sem nenhum estímulo periférico, o que irá caracterizar o relato desse tipo de dor. As principais causas são, com origem encefálica, acidentes vasculares, lesões expansivas, traumas cranioencefálicos; com origem medular, lesões traumáticas da medula, doenças inflamatórias e/ou infecciosas; e outras, como neuralgias, compressões nervosas, plexopatias, metabólicas e tóxicas (MEDAWAR, 2012).

Segundo Dharmshaktu, 2012, os antidepressivos tricíclicos são, dentre os antidepressivos, o “padrão ouro” para o tratamento da dor neuropática persistente. Para dores de cabeça crônicas, meta-análises demonstraram que os pacientes que receberam antidepressivos tiveram duas vezes mais chances de relatar melhora da dor de cabeça. O efeito benéfico dos antidepressivos tricíclicos foi o maior entre todos os antidepressivos testados, apresentando uma melhora em mais de 31% dos testados em relação ao placebo.

4. ENXAQUECA CRÔNICA

Por ser uma condição que pode ter cronicidade, ser incapacitante e recorrente, o tratamento da migrânea torna-se essencial para toda a boa relação biopsicossocial dos acometidos; mais

importante ainda, e de melhor aderência, é a prevenção dessa doença, o que pode trazer melhores resultados nos seus combates e melhor controle nas crises agudas. Infelizmente, esses tipos de medicação profilática para a enxaqueca ainda são subutilizados.

A abordagem da migrânea por especialistas no Brasil é dividida em serviços públicos e privados. O primeiro oferece abordagens tradicionais e não abrangentes, além de prescrever principalmente monoterapia para a dor de cabeça. Aproximadamente 30% de seus pacientes não recebem tratamentos preventivos. O segundo utiliza abordagens multidisciplinares e combinação de medicamentos; quase 90% dos pacientes desses centros privados recebem prescrição de tratamentos preventivos, que geralmente, entre outros, são antidepressivos tricíclicos (KRYMCHANTOWSKI, 2015).

De acordo com a pesquisa de Torta, 2012, sobre a relação entre antidepressivos, depressão e enxaqueca, os antidepressivos em geral compartilham eficácia comparável para o tratamento de transtornos depressivos, entretanto, sua eficácia na dor de cabeça varia amplamente. Com relação à profilaxia e ao tratamento da enxaqueca, a maioria dos antidepressivos tricíclicos potencializam a transmissão serotoninérgica e noradrenérgica e bloqueiam a ativação do sistema trigeminovascular. Esses antidepressivos, principalmente amitriptilina, são mais eficazes do que o placebo na redução da frequência de ataques de enxaqueca, e a eficácia profilática aumenta com maior duração de tratamento. Infortunadamente, os efeitos colaterais dos antidepressivos tricíclicos são um fator limitante para alcançar uma dosagem que pode ser eficaz também para o tratamento de depressão do humor, mas baixas dosagens permitem um tratamento eficaz de enxaqueca e dor.

A faixa de dosagem dos antidepressivos tricíclicos é ampla e deve ser individualizada, preferencialmente iniciando-se com a menor dosagem do medicamento. Se o antidepressivo tricíclico for muito sedativo, por exemplo a amitriptilina, mudar para um antidepressivo tricíclico secundário, como a nortriptilina (SILBERSTEIN, 2015). De acordo com Burch, 2019, amitriptilina deve ser receitada em média entre 25-50 mg por dia, com suporte clínico de experiência recomendando começar com 10 mg por dia; também, ensaios clínicos incluem a possibilidade de doses de até 100 mg por dia conforme necessário para o efeito e conforme tolerado pelo paciente. No caso da nortriptilina, usa-se 10-50 mg por dia.

Como os eventos adversos são comuns com o uso de antidepressivos tricíclicos, deve-se manter uma grande atenção aos pacientes em uso dessa medicação. Os eventos adversos antimuscarínicos incluem boca seca, gosto metálico, desconforto epigástrico, constipação, tontura, confusão mental, taquicardia, palpitações, visão turva e retenção urinária. Os efeitos antiadrenérgicos adversos são, principalmente, hipotensão ortostática, taquicardia reflexa, palpitações e prolongamento do intervalo QT. Entre outros, também há diminuição do limiar convulsivo e sedação. Esses efeitos desses agentes podem acarretar riscos aumentados de anormalidades da condução cardíaca, especialmente em idosos, fazendo com que esses pacientes devam ser monitorados cuidadosamente, ou considerar outros medicamentos.

5. MATERIAIS E MÉTODOS

Essa pesquisa organizada será conduzida de forma a alcançar os objetivos supracitados, de acordo com estratégias de busca e revisão sistemática, com a ideia norteadora da relação entre antidepressivos tricíclicos e enxaqueca.

5.1 REVISÃO SISTEMÁTICA

A pesquisa de artigos para a presente revisão bibliográfica será efetuada entre os meses março de a junho de 2021. Serão selecionados os artigos mais recentes, dos últimos 10 anos, que trazem perspectivas mais renomadas sobre as relações importante existente entre antidepressivos e enxaqueca, disponíveis em inglês, espanhol e português.

5.2 ESTRATÉGIAS DE BUSCA

A bibliografia que será utilizada na presente produção científica baseia-se em artigos de pesquisas e de revisão sistemática de literatura, que serão procurados com recurso nas bases de dados eletrônicos, nomeadamente *Lilacs*, *PubMed*, *Scielo* e *Medline*. Essas estratégias se basearão no conhecimento fundamental sobre fisiopatologia da enxaqueca, também seus fatores de risco, e os efeitos dos antidepressivos tricíclicos no organismo sem e com essa patologia, em busca de encontrar a interligação positiva entre ambos.

5.3 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Serão excluídos materiais sobre cefaleias não tensionais ou não enxaquecosas, pois não se enquadram no embasamento inicial dos nossos objetivos. Também, tratamentos que não envolvam os antidepressivos tricíclicos, pois se relacionariam com outra fisiologia farmacológica na interação com a enxaqueca, além dos artigos anteriores a 2012 e duplicados.

6. RESULTADOS

Estabeleceram-se como estratégias de busca artigos de pesquisas e de revisão sistemática de literatura, que serão procurados com recurso nas bases de dados eletrônicos, nomeadamente *Lilacs*, *PubMed*, *Scielo* e *Medline* disponíveis em inglês, espanhol e português, atribuindo-se o recorte de tempo de 10 anos (2012-2022). Foram identificados na base *Lilacs*, *PubMed*, *Scielo* e *Medline*, respectivamente, 03, 1.872, 91 e 00 artigos, totalizando 1.966 artigos identificados. Após análise do título e resumo dos estudos primários, os artigos que abordaram a temática referente ao uso de antidepressivos tricíclicos no tratamento da enxaqueca 11 foram selecionados e os 1.955 artigos que não abordaram a temática do estudo foram e/ou não obedeceram aos demais critérios de exclusão foram devidamente excluídos.

Tabela 1: Etapas da metodologia, incluindo descritores, bases de dados, números de artigos incluídos e excluídos por base.

	LILACS	PUBMED	SCIELO	MEDLINE
S DESCRITORES	"tricyclic antidepressants" OR "migraine" AND "treatment"			
PRODUÇÕES ENCONTRADAS	03	1.872	91	00
TOTAL DE PRODUÇÕES DAS BASES DE DADOS	1.966			
CRITÉRIOS DE INCLUSÃO Fisiopatologia da enxaqueca Fatores de risco Efeitos dos antidepressivos tricíclicos	00 0	778 1	33 4	00
CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO Cefaleias não tensionais ou não enxaquecosas Tratamentos que não envolvam antidepressivos Artigos anteriores a 2012 Artigos duplicados	00 0	108	00 0	00
TOTAL DE TRABALHOS INTEGRADOS A REVISÃO	08			

Em seguida, os artigos selecionados foram submetidos a uma segunda análise, onde foi realizada a leitura do texto completo, contemplando, assim, os artigos, que realmente se adequaram aos critérios de inclusão, à metodologia e à temática, excluindo-se os fora de contexto.

Tabela 2: Artigos selecionados incluindo ano de publicação, nacionalidade, tipo e método do estudo, estratégia empregada, resultados.

AUTOR	TEMA	OBJETIVOS	ANO	RESULTADOS
Rebecca Burch	Antidepressivos para o tratamento preventivo da enxaqueca.	Esta revisão descreve a farmacologia de cada classe de antidepressivos como se aplica à prevenção da enxaqueca, resume a base de evidências para cada medicamento e descreve os efeitos colaterais relevantes e as considerações clínicas. O uso de antidepressivos para prevenção de enxaqueca na prática clínica também é discutido.	2021	Os antidepressivos são comumente usados como preventivos da enxaqueca. A mitriptilina tem a melhor evidência para uso na prevenção da enxaqueca, mas a nortriptilina é uma alternativa tricíclica em pacientes que podem não tolerar a amitriptilina. O efeito sedativo dos ADTs pode ser benéfico para pacientes com insônia comórbida. Os SNRIs, incluindo venlafaxina e duloxetine, também têm evidências de eficácia e podem ser

				<p>os tratamentos mais eficazes em pacientes com depressão e enxaqueca comórbidas. ISRSs, incluindo fluoxetina, não são eficazes para a maioria dos pacientes e são usados com pouca frequência. A carga de efeitos colaterais dos antidepressivos pode ser substancial. Os pacientes devem ser particularmente aconselhados sobre a possibilidade de um efeito de retirada dos SNRIs. Pode haver variação significativa entre os indivíduos na sensibilidade aos efeitos terapêuticos e adversos desses medicamentos,</p>	
Stephen Silberstein	D	Tratamento preventivo da enxaqueca	Este artigo revisa a base de evidências para o tratamento preventivo da enxaqueca.	2015	<p>Tratamentos neuromoduladores podem ajudar. Estimulação transcutânea do nervo supraorbital, usando um aparelho aplicado à testa, pode reduzir a frequência das enxaquecas. Indica-se estimulação magnética transcraniana, por meio de um aparelho colocado na parte de trás do crânio, para o tratamento agudo e profilático da enxaqueca em adolescentes (≥ 12) e adultos.</p>
Rebecca Burch		Tratamento preventivo da enxaqueca	Este artigo fornece uma visão geral das intervenções preventivas para enxaqueca, incluindo quando começar e como escolher um tratamento, opções farmacológicas (tanto tratamentos orais mais antigos quanto novos anticorpos monoclonais para o peptídeo relacionado ao gene da calcitonina [CGRP] ou seu receptor), tratamento não farmacológico, como neuromodulação, e	2021	<p>As grandes estrelas do momento são os anticorpos monoclonais anti-CGRP. Há quatro opções aprovadas nos EUA (fremanezumab, erenumab, galcanezumab, epitinezumab), nem todos são disponíveis no Brasil.</p> <p>Vale ressaltar que, na prática clínica, os anticorpos monoclonais não são as medicações de primeira linha. Deve-</p>

		tratamento preventivo de enxaqueca refratária.		<p>se considerar uso quando o paciente tiver falta de resposta ou resposta inadequada ou intolerância a duas terapias convencionais.</p> <p>Outra situação em que podem ser indicados são nos casos em que as terapias convencionais preventivas estão contraindicadas por condições médicas preexistentes</p>
Todd J Schwedt	Enxaqueca crônica e refratária	<p>A enxaqueca crônica é uma condição neurológica incapacitante que afeta 2% da população geral. Pacientes com enxaqueca crônica têm dores de cabeça em pelo menos 15 dias por mês, com pelo menos oito dias por mês em que suas dores de cabeça e sintomas associados atendem aos critérios diagnósticos para enxaqueca.</p> <p>A enxaqueca crônica representa um enorme fardo para os pacientes devido às frequentes dores de cabeça; hipersensibilidade a estímulos visuais, auditivos e olfativos; náusea; e vômitos. Também afeta a sociedade por meio de custos médicos diretos e indiretos. A enxaqueca crônica geralmente se desenvolve após um aumento lento na frequência da dor de cabeça ao longo de meses a anos. Vários fatores estão associados a um risco aumentado de se transformar em enxaqueca crônica.</p>	2014	<p>Nos indivíduos portadores de enxaqueca a frequência e severidades das crises variam ao longo do tempo, condicionadas por diversos fatores hormonais, sazonais, sociais ou psicológicos. Nos períodos de agravamento, os doentes recorrem a medicação com maior frequência e quantidade.</p> <p>O uso repetido desses medicamentos resulta em tolerância e habituação, o que favorece a transformação em enxaqueca crônica e posteriormente o desenvolvimento de uma nova forma de cefaleia - geralmente mais severa e incapacitante - com características semelhantes à enxaqueca: a cefaleia por uso excessivo de medicação.</p> <p>A progressiva perda de eficácia dos analgésicos, simples ou compostos, e dos triptanos, torna a enxaqueca crônica refratária muito incapacitante e de muito difícil controlo.</p> <p>Para o tratamento destes doentes, que</p>

				<p>apresentam grande sofrimento e incapacidade funcional estão disponíveis técnicas de tratamento não farmacológico específicas - como por exemplo a utilização de neuroestimuladores - e farmacológico, tais como a toxina botulínica ou os anticorpos monoclonais contra o CGRP ou os seus recetores.</p> <p>Esta última constitui uma nova e promissora oportunidade terapêutica traduzindo poupanças relevantes de custos económicos e sociais.</p>
<p>Xiao Min Xu , Yang Liu , Mei Xue Dong , De-Zhi Zou , You Dong Wei.</p>	<p>Antidepressivos tricíclicos para prevenir a enxaqueca em adultos</p>	<p>A enxaqueca, classificada como a 7ª maior causa específica de incapacidade em todo o mundo, causou um enorme fardo na economia e na sociedade. O antidepressivo tricíclico (TCA) é uma das drogas mais comuns para a prevenção da enxaqueca. No entanto, as evidências sobre a eficácia e tolerabilidade dos ADTs na profilaxia da enxaqueca em adultos são um tanto confusas.</p>	<p>2017</p>	<p>Esta pesquisa revela que os ADTs foram mais eficazes do que o placebo, mas não mais do que ISRS ou IRSN na melhora da dor de cabeça em adultos com enxaqueca. No entanto, os ADTs parecem ser menos tolerados do que o placebo e os ISRSs ou SNRIs para alguns efeitos colaterais.</p>

<p>Jovem Jae Byun , Dylan A Levy , Shaun A Nguyen , Emily Brennan , Habib G Rizk</p>	<p>Tratamento da Enxaqueca Vestibular: Uma Revisão Sistemática e Meta-análise</p>	<p>Avaliar a eficácia das diversas terapias utilizadas na prevenção da migrânea vestibular (MV).</p>	<p>202 1</p>	<p>Várias modalidades de tratamento foram avaliadas para o tratamento preventivo da MV. A familiaridade do médico, as comorbidades do paciente e os perfis de efeitos colaterais de várias intervenções provavelmente influenciam a seleção da intervenção. Futuros ensaios clínicos randomizados com critérios de inclusão restritivos e medidas de resultados padronizados generalizáveis permitirão metanálises mais robustas e um tratamento mais baseado em evidências de enxaquecas vestibulares.</p>
<p>Jordan Moraczewski , Kapil K. Aedma</p>	<p>Antidepressivos tricíclicos</p>	<p>Os antidepressivos tricíclicos são uma classe de medicamentos usados no manejo e tratamento do transtorno depressivo maior. Esta atividade revisa as indicações, ações e contraindicações dos antidepressivos tricíclicos como um agente valioso no tratamento do transtorno depressivo maior. Esta atividade destacará o mecanismo de ação, perfil de eventos adversos, monitoramento, interações relevantes, usos off-label e outros elementos-chave da terapia com antidepressivos tricíclicos pertinentes aos membros da equipe interprofissional no manejo de pacientes com transtorno depressivo maior e condições relacionadas.</p>	<p>202 1</p>	<p>Antidepressivos tricíclicos (TCAs) são uma classe de antidepressivos que são comumente prescritos para uso off-label hoje. Embora os ADTs possam ser prescritos para TDM, raramente são prescritos como tratamento de primeira linha devido ao seu perfil de efeitos adversos desfavoráveis, ou seja, efeitos anticolinérgicos, anti-histamínicos e antiadrenérgicos, e porque existem muitas alternativas mais seguras disponíveis, como os ISRSs. No entanto, os ADTs podem ser prescritos para TDM se a farmacoterapia antidepressiva mais conservadora falhar. Independentemente das indicações dos ADTs, os pacientes que necessitam de tratamento com ADTs precisam do envolvimento de uma equipe interprofissional</p>

				para ajudar a manter a segurança do paciente.
Caroline Kamp Jørgensen, Sophie Juul, Faiza Siddiqui, Marija Barbateskovic, Klaus Munkholm, Michael Pascal Hengartner, Irving Kirsch, Christian Gluud, Janus Christian Jacobsen	Antidepressivos tricíclicos versus 'placebo ativo', placebo ou nenhuma intervenção para adultos com transtorno depressivo maior: um protocolo para uma revisão sistemática com metanálise e análise sequencial de ensaios	O transtorno depressivo maior é um transtorno psiquiátrico comum que causa grande ônus aos pacientes e à sociedade. Os antidepressivos tricíclicos são frequentemente usados em todo o mundo para tratar pacientes com transtorno depressivo maior. Tem sido repetidamente demonstrado que os antidepressivos tricíclicos reduzem os sintomas depressivos com um efeito estatisticamente significativo, mas o efeito é pequeno e de importância clínica questionável. Além disso, os efeitos benéficos e prejudiciais de todos os tipos de antidepressivos tricíclicos não foram previamente avaliados sistematicamente. Portanto, nosso objetivo é investigar os efeitos benéficos e prejudiciais dos antidepressivos tricíclicos versus 'placebo ativo', placebo ou nenhuma intervenção para adultos com transtorno depressivo maior.	202 1	Os antidepressivos tricíclicos são recomendados por diretrizes clínicas e frequentemente utilizados em todo o mundo no tratamento do transtorno depressivo maior. Há uma necessidade de uma revisão sistemática completa para fornecer a base necessária para pesar os benefícios contra os danos. Esta revisão, em última análise, informará as melhores práticas no tratamento do transtorno depressivo maior.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Diante dos artigos selecionados e após a análise da eficácia e dos efeitos adversos da utilização dos antidepressivos tricíclicos no tratamento da enxaqueca o número de ocorrências de enxaqueca e o número de dias com dor de cabeça tipo tensional foram extraídos juntamente com a intensidade e o índice da dor. Os pesquisadores descobriram que os tricíclicos reduziram significativamente o número de dias com dor de cabeça tipo tensional e o número de ocorrências de enxaqueca que placebo (diferença média padronizada -1,29 e -0,70), mas não comparados com inibidores seletivos de reabsorção de serotonina (-0,80 e -0,20). O efeito dos tricíclicos aumentou com a duração mais longa do tratamento. Os tricíclicos foram tiveram maior probabilidade de reduzir a intensidade da dor de cabeça em pelo menos 50% a mais que o placebo (tipo tensional: risco relativo 1,41, enxaqueca: 1,80) ou inibidores seletivos de reabsorção de serotonina (1,73 e 1,72). Os tricíclicos tiveram maior probabilidade de causarem efeitos adversos do que placebo (1,53) e inibidores seletivos de reabsorção de serotonina (2,22), incluindo boca seca, sonolência, e

ganho de peso, mas não aumentaram as taxas de desistência (placebo: 1,22, inibidores seletivos de reabsorção de serotonina: 1,16). Sendo assim, conclui-se que os antidepressivos tricíclicos são mais eficazes na prevenção da enxaqueca que os inibidores seletivos de reabsorção de serotonina, embora com efeitos adversos maiores, além de aumentar a sua eficácia com o passar do tempo.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- AZIMOVA J, SKOROBOGATYKH K, SERGEEV A, et al. **Migraine and depression: a comparative assessment of the efficacy and safety of antidepressants in patients with migraine.** J Neurol Stroke. 2018; 8(4) : 208–212. DOI: 10.15406/jnsk.2018.08.00311;
- BECKER, W. J. (2017). *The Diagnosis and Management of Chronic Migraine in Primary Care.* *Headache: The Journal of Head and Face Pain*, 57(9), 1471–1481. doi:10.1111/head.13089;
- BERTOLUCCI, P. H. F. **Neurologia: diagnóstico e tratamento.** 2ª Ed. Barueri, SP: Manole, 2016
- BROOME ME. Integrative literature reviews for the development of concepts. In: RODGERS, B.L.; KNAFL, K.A., editors. *Concept development in nursing: foundations, techniques and applications.* Philadelphia: W.B Saunders Company; 2020. p.231-50.
- BURCH, R. **Antidepressants for Preventive Treatment of Migraine.** *Curr Treat Options Neurol* 21, 18 (2019). <https://doi.org/10.1007/s11940-019-0557-2>;
- CHARLES, A. (2018). **The pathophysiology of migraine: implications for clinical management.** *The Lancet Neurology*, 17(2), 174–182. doi:10.1016/s1474-4422(17)30435-0;
- DHARMSHAKTU, P., TAYAL, V., & KALRA, B. S. **Efficacy of Antidepressants as Analgesics: A Review.** *The Journal of Clinical Pharmacology*, 52(1), 6–17, 2012;
- FIGUEIREDO, R.; PAIVA, C.; COSTA, E.; BITTENCOURT, M. **Enxaqueca.** Fundação Oswaldo Cruz. Canal Saúde Fiocruz, 2015;
- HA, H. et al. **Migraine Headache Prophylaxis.** *American Family Physician.* Volume 99, Number 1 January 1, 2019;
- INTERNATIONAL ASSOCIATION FOR THE STUDY OF PAIN. **Epidemiology of Headache.** Global Year Against Headache. Oct 2011 - Oct 2012;
- KATSARAVA, Z. et al. **Defining the Differences Between Episodic Migraine and Chronic Migraine.** *Curr Pain Headache Rep* (2012) 16:86–92. DOI 10.1007/s11916-011-0233-z;
- KATZUNG, B. G. **Farmacologia básica e clínica.** 12ª edição. Porto Alegre: AMGH, 2014;
- KOWACS, F.; MACEDO, D. D. P.; NÉTO, R. P. S. **Classificação Internacional das Cefaleias 3ª Edição.** Comitê de Classificação das Cefaleias da Sociedade Internacional de Cefaleia. São Paulo, 2019;
- KRYMCHANTOWSKI, A. V., & JEVOUX, C. DA C. **The Pharmacological Treatment of Migraine in Brazil.** *Headache: The Journal of Head and Face Pain*, 55, 51–58, 2015;
- MARQUES, C. M. P. **Enxaqueca: da teoria à prática.** FFUC – Teses de Mestrado. Coimbra, Jul – 2016.
- MAY, A., & SCHULTE, L. H. (2016). **Chronic migraine: risk factors, mechanisms and treatment.** *Nature Reviews Neurology*, 12(8), 455–464. doi:10.1038/nrneurol.2016.93;
- MEDAWAR, C. V.; MATHEUS, M. E. **Antidepressivos Tricíclicos e Gabapentínicos: uma análise do perfil farmacológico no tratamento da dor neuropática.** *Rev. Bras. Farm.* 93(3): 290-297, 2012;

MORACZEWSKI J, AEDMA KK. **Tricyclic Antidepressants**. [Updated 2020 Dec 7]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557791/>;

MORAIS MSBBF, BENSEÑOR IM. Cefaléias primárias. Rev Bras Med 2019;66(6):138-47.

PIETROBON, D., & MOSKOWITZ, M. A. (2013). **Pathophysiology of Migraine**. Annual Review of Physiology, 75(1), 365–391. doi:10.1146/annurev-physiol-030212-183717.

PORTO, C. C. **Semiologia médica**. 7ª Ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2014;

SCHWEDT, T. J. **Chronic migraine**. BMJ, 348 (mar24 5), g1416–g1416. 2014;

SILBERSTEIN, S. D. **Preventive Migraine Treatment**. *CONTINUUM: Lifelong Learning in Neurology*, 21, 973–989, 2015;

STAHL, S. M. **Psicofarmacologia: bases neurocientíficas e aplicações práticas**. 4ª edição. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2014;

STEINER, T. J., STOVNER, L. J., & BIRBECK, G. L. **Migraine: The Seventh Disabler**. Headache: The Journal of Head and Face Pain, 53(2), 227–229. 2013;

TORTA, R., & IERACI, V. **Migraine and depression comorbidity: antidepressant options**. *Neurological Sciences*, 33(S1), 117–118, 2012.