SOCIEDADE BRASILEIRA DE CEFALÉIA
Brazilian Headache Society

Headache Medicine

ISSN 2178-7468

Scientific Publication of the Brazilian Headache Society
Volume 6 Number 1 January/February/March 2015

CONTENTS

EDITORIAL
Fibromigraine: Is this a distinct disease rather than a fortuitous combination of migraine and fibromyalgia?
Fibromigrânea: é uma doença distinta ou uma combinação fortuita de migrânea e fibromialgia? 4
Marcelo Moraes Valença, Laryssa Azevedo Almeida

VIEW AND REVIEW
Alterações no líquido cefalorraquidiano em pacientes com fibromialgia
Changes in cerebrospinal fluid in patients with fibromyalgia 6
Louana Cassiano da S. Lima, Marcelo Moraes Valença

Topiramato e função cognitiva: revisão
Topiramate and cognitive function: review 12
Karllus Andhre Leite de Mendonça Santos, Hugo André de Lima Martins, Valdenilson Ribeiro Ribas, Louana Cassiano Silva Lima, Camila Cordeiro dos Santos, Daniella de Araújo Oliveira, Marcelo Moraes Valença

Cefaleia e a qualidade de vida em adolescentes
Headaches and the quality of life in adolescents 19
Bruno Rafael Vieira Souza Silva, Alison Oliveira da Silva, Paula Rejane Beserra Diniz, Marcelo Moraes Valença, Ladyodeyse da Cunha Silva, Carolina da Franca Bandeira Ferreira Santos, Luciano Machado Ferreira Tenório de Oliveira

NEUROART/NEUROARTE
Caricatura e cefaleia
Caricature and headache 24
Daniella Araújo de Oliveira, Louana Cassiano da Silva, Dayzene Freitas da Silva, Gabriela Almeida da Silva, Mariana Luiza da Silva Queiroz, Marcos Antônio de Oliveira Filho, Rafael Costa, Marcelo Moraes Valença

INFORMATIONS FOR AUTHORS 28

Capa/Cover – One in two - Two in one, prepared by Marcelo M. Valença

Headache Medicine

Scientific Publication of the Brazilian Headache Society

Editor-in-Chief

Marcelo Moraes Valença

Vice-Editor-in-Chief

Fabiola Dach Eckeli

Past Editors-in-Chief

Edgard Raffaelli Júnior (1994-1995)
José Geraldo Speciali (1996-2002)
Carlos Alberto Bordini (1996-1997)
Abouch Valenty Krymchantowsky (2002-2004)
Pedro André Kowacs and Paulo H. Monzillo (2004-2007)
Fernando Kowacs (2008-2013)

Editors Emeriti

Eliova Zukerman, São Paulo, SP
Wilson Luiz Sanvito, São Paulo, SP

International Associate Editors

Cristana Peres Lago, Uruguai
Gregorio Zlotnik, Canadá
Isabel Luzeiro, Portugal
José Pereira Monteiro, Portugal
Kelvin Mok, Canadá
Marcelo Bigal, USA
Nelson Barrientos Uribe, Chile

Editorial Board

Abouch Valenty Krymchantowski, Rio de Janeiro, RJ
Alan Chester F. Jesus, Aracaju, SE
Ana Luisa Antonniazzi, Ribeirão Preto, SP
Ariovaldo A. Silva Junior, Belo Horizonte, MG
Carla da Cunha Jevoux, Rio de Janeiro, RJ
Carlos Alberto Bordini, Batatais, SP
Celia P. Roesler, São Paulo, SP
Claudia Tavares, Belo Horizonte, MG
Cláudio M. Brito, Barra Mansa, RJ
Daniella de Araújo Oliveira, Recife, PE
Deusvenir de Sousa Carvalho, São Paulo, SP
Djacir D. P. Macedo, Natal, RN
Élcio Juliato Piovesan, Curitiba, PR
Elder Machado Sarmento, Barra Mansa, RJ
Eliana Meire Melhado, Catanduva, SP
Fabíola Dach, Ribeirão Preto, SP
Fabíola Lys Medeiros, Recife, PE
Fernando Kowacs, Porto Alegre, RS
Hugo André de Lima Martins, Recife, PE
Jano Alves de Sousa, Rio de Janeiro, RJ
João José F. Carvalho, Fortaleza, CE
Joaquim Costa Neto, Recife, PE
José Geraldo Speciali, Ribeirão Preto, SP
Luis Paulo Queiróz, Florianópolis, SC
Marcelo C. Ciciarelli, Ribeirão Preto, SP
Marcelo Rodrigues Masruha, Vitória, ES
Marcos A. Arruda, Ribeirão Preto, SP
Mario Fernando Prieto Peres, São Paulo, SP
Maurice Vincent, Rio de Janeiro, RJ
Mauro Eduardo Jurno, Barbacena, MG
Pedro A. S. Rocha Filho, Recife, PE
Pedro Ferreira Moreira Filho, Rio de Janeiro, RJ
Pedro André Kowacs, Curitiba, PR
Raimundo Silva-Néto, Teresina, PI
Renan Domingues, Vitória, ES
Renata Silva Melo Fernandes, Recife, PE

Headache Medicine

ISSN 2178-7468

Jornalista responsável: Ana Carneiro Cerqueira – Reg. 23751 DRT/RJ

A revista *Headache Medicine* é uma publicação de propriedade da Sociedade Brasileira de Cefaleia, indexada no Latindex e no Index Scholar, publicada pela Trasso Comunicação Ltda., situada na cidade do Rio de Janeiro, na Av. N. Sra. de Copacabana, 1059 sala 1201- 22060-001 - Copacabana - Rio de Janeiro-RJ - Tel.: (21) 2521-6905 - site: www.trasso.com.br. Os manuscritos aceitos para publicação passam a pertencer à Sociedade Brasileira de Cefaleia e não podem ser reproduzidos ou publicados, mesmo em parte, sem autorização da HM & SBCe. Os artigos e correspondências deverão ser encaminhados para a HM através de submissão on-line, acesso pela página www.sbce.med.br - caso haja problemas no encaminhamento, deverão ser contatados o webmaster, via site da SBCe, a Sra. Josefina Toledo, da Trasso Comunicação, ou o editor (mmvalenca@yahoo.com.br). Tiragem: 2.700 exemplares. Distribuição gratuita para os membros associados, bibliotecas regionais de Medicina e faculdades de Medicina do Brasil, e sociedades congêneres.

Sociedade Brasileira de Cefaleia – SBCe
filiada à International Headache Society – IHS

Av. Manoel Ribas, 985 - Cj 64 - Mercês – Curitiba - 80810-000 - PR, Brasil – Tel: + 55 (41) 9222-7910
Secretário executivo: Liomar Luis Miglioretto
www.SBCe.med.br – secretaria@sbcefaleia.com

Diretoria Biênio 2014/2016

Presidente
Pedro André Kowacs

Secretário
Marcelo Moraes Valença

Tesoureiro
Célia P. Roesler

Departamento Científico
Célia P. Roesler, Eliana Melhado, Fabiola Dach Eckeli
Jano Alves de Souza, José Geraldo Speciali
Luis Paulo Queiróz, Marcelo Ciciarelli, Pedro André Kowacs

Editor da Headache Medicine
Marcelo Moraes Valença

Vice-Editor da Headache Medicine
Fabiola Dach Eckeli

Comitês

Comitê de Dor Orofacial
Ricardo Tanus Valle

Comitê de Cefaleia na Infância
Marcus A. Arruda

Comitê de Leigos
João José de Freitas Carvalho (coordenador)
Ana Antoniazzi, Célia P. Roesler, Claudia Tavares
Jerusa Alecrim Andrade, Patrícia Peixoto

Delegado junto à IHS
Thais Rodrigues Villa

Responsáveis pelo Portal SBCe
Paulo Sergio Faro Santos
Pedro André Kowacs

Representante junto à SBED
José Geraldo Speciali

Representante junto à ABN
Célia P. Roesler, Fernando Kowacs, Mauro Eduardo Jurno

Responsável pelas Midias Sociais
Thais Rodrigues Villa

Fibromigraine: Is this a distinct disease rather than a fortuitous combination of migraine and fibromyalgia?

Marcelo Moraes Valença, Laryssa Azevedo Almeida
Neurosurgery and Neurology Unit, Department of Neuropsychiatry
Federal University of Pernambuco, Recife, Pernambuco, Brazil

In this issue Lima and Valença[1] review the changes in the neurotransmitters and neuromodulators in the cerebrospinal fluid (CSF) of patients with fibromyalgia. Indeed, a number of neurotransmitters or peptides have presented an increase or decrease in their CSF concentration, indicating that fibromyalgia is a disorder of the central nervous system.[2] A very similar pattern has been observed in migraineurs, thus suggesting once again that the physiopathology of both migraine and fibromyalgia may be identical.

In clinical practice a combination of migraine and fibromyalgia is of frequent occurrence. There is a spectrum of severity ranging from episodic migraine to fibromigraine. In the latter a high level of central sensitization takes place, producing a low threshold of pain and allodynia. Between the extremes of the spectrum chronic migraine and migrainous corpalgia[3] are particularly worthy of mention.

We have previously reported[2] the idea of fibromigraine as a discrete nosological entity. Patients with fibromigraine present a higher frequency of insomnia, depression and anxiety compared with migraine only subjects.[4,5]

Even today patients with fibromigraine seek different doctors to treat the (i) headache and (ii) the body pain linked to the fibromyalgia separately. This may be a result of their regarding the disorder as two separate diseases rather than a single one. Thus, the physician needs to better understand fibromigraine and treat it as a single disorder.



Saint Denis of Paris is a Christian martyr, regarded as patron of Paris and of France, who is also invoked to cure headaches. Similar to Saint Denis other cephalophore ("head-carrier") saints are commonly depicted carrying his or her own head after decapitation. The postmortem ambulation of headless saint holding their disembodied heads may help to understand the concept of one disease (fibromigraine) being separated in two other disorders: migraine (head pain) and fibromyalgia (body pain).

EDITORIAL

Fibromigrânea: é uma doença distinta ou uma combinação fortuita de migrânea e fibromialgia?

Marcelo Moraes Valença, Laryssa Azevedo Almeida
Unidade Funcional de Neurologia e Neurocirurgia, Universidade Federal de Pernambuco
Cidade Universitária, Recife, Pernambuco, Brasil

Nesta edição, Lima e Valença[1] revisam as possíveis alterações encontradas nos neurotransmissores e neuromoduladores no líquido cerebrospinal (LCR) de pacientes com fibromialgia. De fato, um número de neurotransmissores ou peptídeos tem apresentado um aumento ou diminuição em sua concentração no LCR, indicando que a fibromialgia é uma desordem do sistema nervosa central.[2] Um padrão muito similar tem sido observado em pacientes com migrânea. Sugerindo assim, mais uma vez, que a fisiopatologia de ambas, migrânea e fibromialgia, pode ser idêntica.

Na prática clínica a combinação de migrânea e fibromialgia é de ocorrência frequente. Há um espectro de gravidade variando de migrânea episódica para fibromigrânea. Nesta última, um alto grau de sensibilização central acontece, produzindo um baixo limiar para dor e alodinia. Entre os extremos do espectro, migrânea crônica e corpalgia migranosa[3] são particularmente dignas de menção.

Nós publicamos previamente[2] a ideia de fibromigrânea como uma entidade nosológica individual. Pacientes com fibromigrânea apresentam uma alta frequência de insônia, depressão e ansiedade quando comparados àqueles que apresentam unicamente migrânea.[4,5]

Ainda hoje pacientes com fibromigrânea buscam diferentes médicos para tratar separadamente a (i) cefaleia e (ii) a dor corporal associada à fibromialgia. Isso pode ser um resultado ainda da percepção da doença como duas condições distintas, em vez de apenas uma. Assim, o médico precisa entender melhor a fibromigrânea e tratá-la como uma desordem única.

Referências

1. Lima LCS, Valença MM. Changes in cerebrospinal fluid in patients with fibromyalgia. Headache Med. 2015;6(1):6-11.
2. Valença MM, Medeiros FL, Martins HA, Massaud RM, Peres MF. Neuroendocrine dysfunction in fibromyalgia and migraine. Curr Pain Headache Rep. 2009;13(5):358-64.
3. Cuadrado ML, Young WB, Fernández-de-las-Peñas C, Arias JA, Pareja JA. Migrainous corpalgia: body pain and allodynia associated with migraine attacks. Cephalalgia. 2008;28(1):87-91.
4. Silva LC, Oliveira DA, Martins HAL, Vieira LPB, Valença MM. História de dor corporal crônica e número de tender points no diagnóstico da fibromialgia em mulheres migranosas: correlação com HIT-6, fadiga, distúrbios do sono, humor e alodinia cefálica. Headache Med. 2010; 1:71
5. Silva LC. Presença de fadiga, hiperalgesia corporal, distúrbios do humor e do sono em pacientes com migrânea, fibromialgia ou fibromigrânea. 48 folhas. Orientador: Marcelo Moraes Valença - Tese (mestrado) - Universidade Federal de Pernambuco. CCS. Neuropsiquiatria e Ciências do Comportamento, 2012. (http://repositorio.ufpe.br:8080/xmlui/bitstream/handle/123456789/12710/

Alterações no líquido cefalorraquidiano em pacientes com fibromialgia

Changes in cerebrospinal fluid in patients with fibromyalgia

Louana Cassiano da S. Lima[1], Marcelo Moraes Valença[2]

[1]Doutoranda do Programa de Pós-graduação em Neuropsiquiatria e Ciências do Comportamento, Universidade Federal de Pernambuco, Recife, Brasil. Bolsista da Facepe

[2]Coordenador do Programa de Pós-graduação em Neuropsiquiatria e Ciências do Comportamento, Universidade Federal de Pernambuco, Recife, Brasil

Lima LC, Valença MM. Alterações no líquido cefalorraquidiano em pacientes com fibromialgia. Headache Medicine. 2015;6(1)6-11

RESUMO

Fibromialgia é uma doença crônica de etiologia desconhecida e tem a dor como principal característica. Níveis dos neurotransmissores e neuropeptídios encontrados no líquido cefalorraquidiano de indivíduos com fibromialgia podem informar a atividade dos neurônios do sistema nervoso central. O objetivo deste estudo foi observar, na literatura existente, as principais alterações de neurotransmissores e neuropeptídeos que ocorrem no líquido cefalorraquidiano de indivíduos com fibromialgia. Realizou-se uma busca bibliográfica nas bases de dados SCIELO, LILACS e PubMed, sem restrição de ano e nos idiomas português, inglês e espanhol por meio das palavras chave "fibromyalgia" e "cerebrospinal fluid". Foram encontrados 120 artigos e, após análise, 14 foram incluídos na pesquisa. Observou-se que muitas das substâncias estudadas apresentam relação com a fibromialgia, o que corrobora com algumas pesquisas que definem a fibromialgia como uma doença do sistema nervoso central.

Palavras-chave: Fibromialgia; Líquido cefalorraquidiano

ABSTRACT

Fibromyalgia is a chronic disorder with unknown etiology and pain is the main characteristic. Cerebrospinal fluid levels of neurotransmitters and neuropeptides can give information about the neuronal activity of central nervous system in patients with fibromyalgia. The objective of this research is to review the main alterations of neurotransmitters and neuropeptides in cerebrospinal fluid in patients with fibromyalgia. ScieLo, Lilacs and PubMed databases were searched, without year limitation, in Portuguese, English and Spanish idioms, using the keywords "fibromyalgia" and "cerebrospinal fluid". 120 studies were found and, after analysis, 14 were included in this research. Some substances were relates to fibromyalgia, which is in agreement with some researches that define fibromyalgia as a central nervous system disorder.

Keywords: Fibromyalgia; Cerebrospinal fluid

INTRODUÇÃO

A fibromialgia é uma doença crônica que está presente em parcela significante da população, afetando mais o gênero feminino, com cerca de 4-9 mulheres para cada homem.[1,2] Sua etiologia ainda é desconhecida, porém parece haver influência de fatores genéticos e ambientais.[3] A principal característica da fibromialgia é o baixo limiar para dor,[4] que geralmente está associada à rigidez matinal, distúrbios do sono, depressão, ansiedade, síndrome das pernas inquietas, síndrome do intestino irritável, bem como problemas de memória e concentração.[1,3,5] A presença de cefaleia em pacientes com fibromialgia é muito alta, sugerindo haver mecanismos fisiopatogênicos entre essas doenças, particularmente na migrânea crônica.

Estudos mostram que pacientes com fibromialgia apresentam alterações no sistema nervoso central (SNC). Alguns sugerem que exista um aumento da atividade, ou uma hipersensibilidade de vias nociceptivas, associada ou não à hipofunção dos mecanismos endógenos de

analgesia.[6] Outros estudos apontam como causa concentrações alteradas de neurotransmissores,[7,8] neuropeptídeos,[9,10] distúrbio no eixo hipotálamo-hipófise-adrenal[11] e alterações morfológicas na substância cinzenta cerebral.[12] Tais achados sugerem que a fibromialgia deve ser interpretada como uma doença do sistema nervoso central.

Há fortes indícios que pacientes com fibromialgia apresentem um desequilíbrio entre mecanismos excitatórios e inibitórios do controle da dor, decorrente do comprometimento do sistema modulatório da dor no SNC. Esse desequilíbrio leva a uma percepção inadequada tanto de estímulos ambientais como de estímulos internos.[13]

Para que nosso sistema nervoso funcione de maneira adequada, é necessário que as concentrações de neurotransmissores e neuropeptídios estejam dentro de níveis considerados normais. Em condições que envolvem dor crônica, muitos deles encontram-se com níveis alterados, de modo a perturbar o correto funcionamento de nossas funções. Diversas substâncias que são liberadas na fenda sináptica já foram analisadas, seja por meio de análises sanguíneas, seja por meio de análises do líquido cefalorraquidiano (LCR).

O presente estudo tem por objetivo revisar as principais alterações de neurotransmissores e neuropeptídeos que ocorrem no LCR de indivíduos com fibromialgia.

MÉTODO

Realizou-se uma busca bibliográfica nas bases de dados ScieLo, Lilacs e PubMed, sem restrição de ano de publicação, utilizando-se as palavras chave "fibromyalgia" e "cerebrospinal fluid". Foram contemplados na pesquisa artigos publicados nos idiomas português, inglês e espanhol.

Para serem incluídos no presente estudo, os artigos deveriam avaliar indivíduos que preencheram os critérios diagnósticos da fibromialgia, de acordo com o Colégio Americano de Reumatologia de 1990[14] e os critérios de 2010,[15] a fim de mensurar os níveis de neurotransmissores e neuropeptídeos no LCR.

Os artigos foram selecionados após a leitura do título e dos resumos. Foram excluídos os artigos duplicados, as revisões de literatura, aqueles que não apresentavam grupo controle, aqueles que utilizavam modelos animais e os que analisavam outros tipos de substâncias que não neurotransmissores e neuropeptídeos.

RESULTADOS

Foi encontrado um total de 120 artigos nas bases de dados mencionadas, dos quais 60 deles eram duplicados e outros 11 não se encontravam de acordo com os idiomas escolhidos para busca. Dos 49 artigos restantes, após leitura criteriosa dos títulos e resumos, foram selecionados 14 para análise (Figura 1).

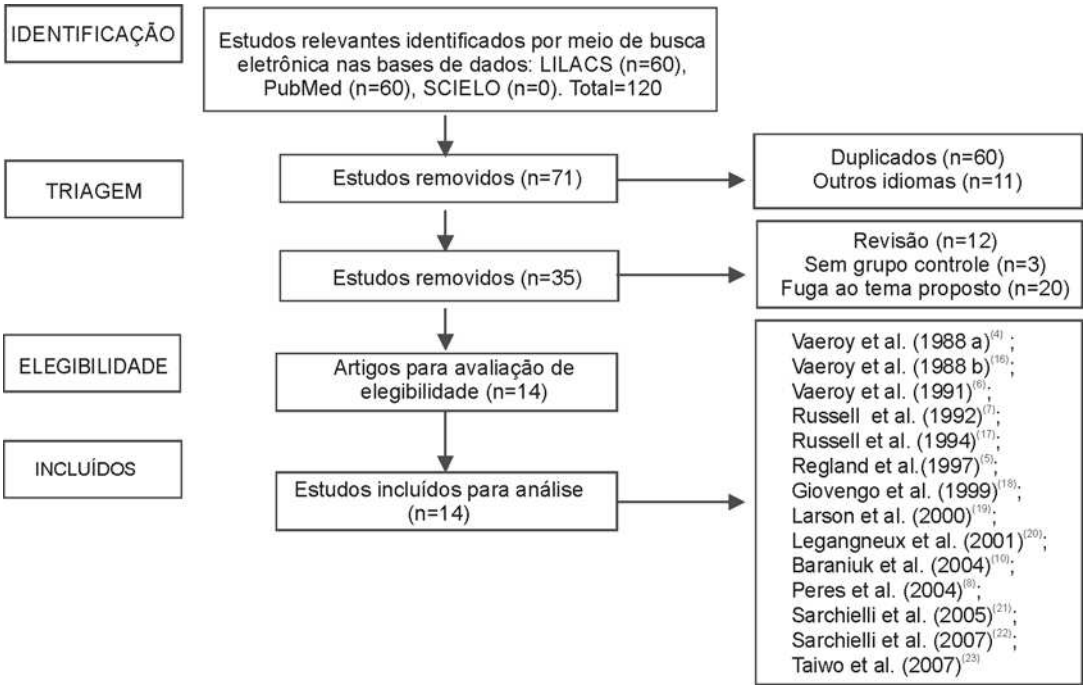


Figura 1. Busca e seleção dos estudos para a revisão

Todos os estudos selecionados foram anteriores a 2010, de forma que os indivíduos com fibromialgia foram avaliados segundo os critérios de classificação do Colégio Americano de Reumatologia de 1990 (Tabela 1).

Tabela 1. Características dos estudos incluídos

Autores (Ano)	População	Substância analisada	Resultados FM/Controle (unidade de medida)	p
Vaeroy H, Helle R, Forre O, Kass E, et al. (1988a)[4]	18 M com FM Controles	β-endorfina	20,7±0,7/ 20,5±2 (fmol/ml)	>0,005
Vaeroy H, Helle R, Forre O, Kass E et al. (1988b) [16]	30 M com FM Controles*	Substância P	36,1±2,7/ 12,7±0,7 (fmol/ml)	<0,001
Vaeroy H, Nyberg F, Terenius L (1991)[6]	34 M com FM 14 controles (6 para dinorfina 8 para MEAP)	Dinorfina-A MEAP	14,3±0,9/ 9,3±2 (fmol/ml) 35,1±2,4/ 22,4±0,95 (fmol/ml)	0,03 <0,05
Russell I, Vaeroy H, Javors M, Nyberg F (1992)[7]	17 M com FM 12 controles (11M)	Serotonina Norepinefrina Dopamina	18,19±1,46/29,39±4,97 (ng/ml) 5,76±0,72/ 7,77±0,77 (ng/ml) 26,09±1,9/41,89±4,39 (ng/ml)	0,057 0,028 0,005
Russell I, Orr M, Littman B, Vipraio G, et al.(1994)[17]	32 indivíduos com FM (26 M) 30 controles (17 M)	Substância P	42,8±14,9/ 16,3±6 (fmol/ml)	<0,001
Regland B, Andersson M, Abrahamsson L, Bagby J, et al. (1997)[5]	11 M com FM e SFC 18 controles	Homocisteína	0,61±0,28/ 0,19±0,04 (µmol/l)	<0,0001
Giovengo S, Russell I, Larson A (1999)[18]	34 indivíduos com FM (30 M) 35 controles (18 M)	NGF Substância P	41,8±12,7/ 9,1±4,1 pg/ml 37,4±2,9/ 17,4±1,1 pg/ml	<0,05 <0,05
Larson A, Giovengo S, Russell I, Michalek J (2000) [19]	16 indivíduos com FM (13 M) 18 controles (13 M)	Arginina Asparagina Aspartato Citrulina Glutamina Glutamato Glicina Taurina	1,06±0,09/1±0,07 0,93±0,07/0,93±0,09 3,55±0,1/3,71±0,13 1,18±0,12/1,48±0,25 76,54±5,62/72,16±5,63 0,29±0,03/0,27±0,03 0,89±0,08/0,77±0,09 6,21±0,57/5,9±0,54 (mg/l)	>0,05 >0,05 >0,05 >0,05 >0,05 >0,05 >0,05 >0,05
Legangneux E, Mora J, Spreux-Varoquaux O, Thorin I, et al. (2001)[20]	30 indivíduos com FM (24M) 69 controles (31 M)	Serotonina Norepinefrina Dopamina	21,54±1,58/25,46±1,27 8,33±0,33/9,89±0,31 35,01±2,87/36,37±1,66 (ng/ml)	0,618 0,003 0,172
Baraniuk J, Whalen G, Cunninham J, Clauw (2004) [10]	14 indivíduos com FM (13 M) 6 controles (4 M)	MEAP Nociceptina	101,7/26,3 4,27/5,65 (pg/ml)	<0,01 >0,05
Peres M, Zukerman E, Soares C, Alonso E, et al.(2004) [8]	12 indivíduos com migrânea e FM (9 M) Controles sem FM	Glutamato	0,34±0,27/0,19±0,06 (µmol/l)	<0,04
Sarchielli P, Alberti A, Candelieri A, Floridi A, et al. (2005) [21]	20 indivíduos com FM (15 M) 20 controles	GDNF Somatostatina	31,1±2,2/51,4±6,5 50,1±4,1/69,7±3,2 (pg/ml)	<0,0008 <0,001
Sarchielli P, Mancini M, Floridi A, Coppola F, et al. (2007) [22]	20 indivíduos com FM (17 M) 20 controles (15 M)	NGF BDNF Glutamato	47,2±5,3/13,7±2,7 40,4±4,6/11,3±3,4 2,36±0,3/1,37±0,3 (µmol/l)	<0,001 <0,001 <0,003
Taiwo O, Russell I, Mignot E, Lin L, et al. (2007)[23]	25 indivíduos com FM (24 M) 25 controles (22 M)	Hipocretina-1	300,2±32,2/286,5±34,3 (pg/ml)	>0,05

M (mulher); FM (fibromialgia); MEAP (Met-encefalina-Arg^{6}-Phe^{7}); GDNF (fator neurotrófico derivado da glia); NGF (fator de crescimento neuronal); BDNF (fator neurotrófico derivado do cérebro). *Estudo de Berrettini et al. 1985

Agrupando-se todos os estudos foi possível observar que foram analisados 22 neurotransmissores ou neuromoduladores. O grupo fibromialgia foi composto por 158 indivíduos, dos quais 80% eram mulheres com idade superior a 18 anos. Os grupos controles foram compostos por indivíduos saudáveis.

DISCUSSÃO

Nesta revisão, foi possível observar que muitos neurotransmissores e neuropeptídios estão relacionados com quadros de dor crônica, como a fibromialgia e também foi encontrado que, de forma semelhante à literatura, há uma predileção da doença pelo gênero feminino.

O quadro clínico de dor encontrado na fibromialgia sugere que possa existir um aumento de atividade ou hipersensibilidade nas vias nociceptivas ou ainda alterações que levam a atividade inadequada dos mecanismos de analgesia.[6] No sistema endógeno de analgesia há participação pelos sistemas neuronais, envolvendo endorfinas, encefalinas e dinorfinas.[24] Estudo de Vaeroy e colaboradores (1988)[4] iniciou as pesquisas com peptídeos opioides em indivíduos com fibromialgia, onde foi possível observar que as concentrações de β-endorfinas no LCR de indivíduos com fibromialgia eram equivalentes às concentrações encontradas em indivíduos saudáveis, o que os levou a concluir que, além da β-endorfina, outros peptídeos opioides, como a encefalina e a dinorfina, também poderiam estar envolvidas nos mecanismos de analgesia da fibromialgia. Outro estudo[6] desse mesmo grupo investigou como se comportavam as concentrações da Met-encefalina-Arg^6-Phe^7 (MEAP) e da dinorfina A no LCR de mulheres com fibromialgia. Ambas as substâncias estavam elevadas sugerindo que existe uma hipersecreção de opióides, que dessensibilizariam os receptores, levando a uma diminuição da capacidade de modulação da dor. No estudo de Baraniuk e colegas,[10] encontrou-se concentração de MEAP três vezes maior em indivíduos com fibromialgia quando comparados com indivíduos normais. Opostamente, o estudo de Liu e colegas[25] mostrou baixos níveis de MEAP em indivíduos com fibromialgia. Talvez essa diferença tenha acontecido pela diferença de método na análise da substância estudada.

A redução da capacidade de modulação da dor, decorrente do aumento dos níveis de dinorfina e encefalina, leva a inibição pré-sináptica nos neurônios que secretam substância P no corno dorsal da medula, acarretando em um aumento da liberação de substância P.[24]

A substância P é um peptídeo com 11 aminoácidos, que atua como neurotransmissor e neuromodulador, e tem a função de conduzir estímulos álgicos para o SNC.[17,26] As funções fisiológicas da substância P sofrem influencia da serotonina.[27] Estudo de Vaeroy e colaboradores,[16] com mulheres com fibromialgia, mostrou que os níveis de substância P eram maiores nestas, quando comparadas a um grupo controle saudável. Os achados de Russell e colegas[17] confirmaram os achados anteriores. Não existe uma explicação para os níveis aumentados de substância P em pacientes com fibromialgia, mas considerando sua estreita relação com a nocicepção, pode-se dizer que qualquer defeito em sua produção, atividade funcional ou degradação podem levar a percepção anormal da dor.[17] Dessa forma, supõe-se que a substância P seja um dos responsáveis pela hiperalgesia na fibromialgia.[4]

A síntese da substância P nas fibras C aferentes primárias é regulada pelo NGF.[19] Estudos experimentais em modelos animais vêm demonstrando o papel nas neurotrofinas nos mecanismos fisiopatológicos da hiperalgesia[28] e da dor crônica.[29] Estudo de Giovengo e colegas[18] mostrou que os níveis de NGF em pacientes com fibromialgia eram altos, o que levou a se pensar no NGF como um dos responsáveis pela sintomatologia dolorosa da fibromialgia. Resultados semelhantes foram encontrados por Sarchielli e colaboradores,[22] que, além de avaliarem o NGF, avaliaram também o BDNF e glutamato, e encontraram níveis elevados de ambos no LCR de pacientes com fibromialgia. Em outro estudo realizado por Sarchielli e colegas,[21] foram analisadas as substâncias GDNF e somatostatina e as mesmas encontravam-se em níveis menores no LCR de indivíduos com fibromialgia.

Os fatores neurotróficos parecem influenciar em alterações anatômicas, neuroquímicas e funcionais de neurônios sensoriais e trigeminais na fibromialgia, de modo que se tem atribuído ao NGF o papel da sensibilização periférica dos nociceptores e ao BDNF a modulação central da dor.[22] Em humanos adultos, o NGF também tem demonstrado sua função na hiperalgesia.[30] O aumento dos níveis de NGF e BDNF leva a uma potenciação da transmissão glutamatérgica,[31] e esse mecanismo contribuiria para a sensibilização central sustentada em estados de dor crônica.[32] Outro fator neurotrófico envolvido na dor é o GDNF, que exerce influência sob a expressão da somatostatina, um neuropeptideo com função antinociceptiva.[33]

Os aminoácidos excitatórios exercem um papel fundamental na transmissão da dor, sendo o glutamato é o principal deles. Estudos de Peres e colegas[8] mostraram que os níveis de glutamato em pacientes com fibromialgia eram elevados. Os mesmos achados foram encontrados por Sarchielli e colegas.[22] Por outro lado, estudo de Larson e colegas[19] não encontrou alterações nos níveis dos aminoácidos avaliados nos pacientes com fibromialgia. Talvez a pequena amostra tenha interferido nos resultados. Os *tender points*, encontrados na fibromialgia, podem ser considerados alodinia de pressão, provavelmente decorrente da sensibilização central, que pode ser resultado de uma atividade exacerbada do glutamato.[8]

Os estudos de Russell e colaboradores[7] e de Legangneux e colegas[20] mostraram que indivíduos com fibromialgia apresentam níveis baixos de serotonina, porém sem diferença significativa em relação ao grupo controle noradrenalina e dopamina no LCR. O estudo de Legangneux e colaboradores[20] ainda demonstrou que os níveis de serotonina plaquetária estão elevados, sugerindo que uma deficiência funcional da serotonina pode estar envolvida no mecanismo fisiopatológico da fibromialgia. A ocorrência de deficiência na noradrenalina e na dopamina, simultaneamente à serotonina, sugere que a deficiência da serotonina é apenas parte de um processo ainda maior.[7] A redução nos níveis centrais de aminas biogênicas pode aumentar a sensibilidade a estímulos dolorosos, uma característica importante da fibromialgia. A serotonina é um mediador da percepção da dor, de alterações psiquiátricas, da função intestinal e também do sono profundo, podendo gerar manifestações típicas da fibromialgia.[20]

Estudos que relacionam a hipocretina à fibromialgia ainda são escassos. Apenas um artigo foi encontrado e nesse, os níveis da substância no LCR não foram diferentes dos níveis encontrados no grupo controle. A hipocretina é um neuropeptídeo que provoca alterações no sono, uma característica marcante na fibromialgia. A administração central da hipocretina também apresenta efeito analgésico.[23] Em estudos experimentais com animais, a privação aguda do sono aumentou os níveis de hipocretina no LCR.[34,35] Na fibromialgia, observamos que muitos pacientes apresenta sonolência diurna, mas esse fator não apresentou associação com alterações nos níveis de hipocretina.[23]

Assim como a hipocretina, a homocisteína também é pouco estudada. O único artigo encontrado sobre o tema mostrou que indivíduos com fibromialgia apresentavam níveis de hosmocisteina no LCR maiores que o grupo controle. O estudo concluiu que esses níveis elevados não são específicos da fibromialgia, sendo uma característica comum a várias doenças neuropsiquiátricas.

Resumidamente, foi possível observar os seguintes comportamentos das substâncias com funções neurotransmissoras ou neuromoduladoras no LCR:

1) Níveis aumentados: substância P, dinorfina A, MEAP, Homocisteína, NGF, glutamato e BDNF;

2) Níveis diminuídos: noradrenalina, dopamina, serotonina, GDNF e somatostatina;

3) Níveis inalterados: hipocretina, β-endorfina e, aminoácidos excitatórios.

CONCLUSÃO

A presente revisão mostrou o comportamento de algumas substâncias encontradas no SNC ou a ele ligadas em pacientes com fibromialgia. Apesar de ser uma doença de etiologia incerta, foi possível observar que muitas das substâncias estudadas apresentam relação com a fibromialgia, o que corrobora com algumas pesquisas que definem a fibromialgia como uma doença do SNC, seja por apresentar alterações no sistema neuroendócrino e sistema nervoso autônomo, ou por apresentar alterações nas concentrações de neurotransmissores e neuropeptídios no LCR.

REFERÊNCIAS

1. Wolfe F, Anederson J, Russell IJ, et al. The prevalence and characteristics of fibromyalgia in general population. Arthritis Rheum. 1995;38(1):19-28.
2. Clauwn DJ. Fibromyalgia: an overview. Am J Med. 2009; 122(12) Suppl 1,S3-S13.
3. Valença MM, Medeiros FL, Martins HA, et al. Neuroendocrine dysfunction in fibromyalgia and migraine. Curr Pain Headache Rep. 2009;13:358-64.
4. Vaeroy H, Helle R, Forre O, et al. Cerebrospinal fluid levels of ?-endorphin in patients with fibromyalgia (fibrositis syndrome). J Rheumatol. 1988;5:12. (a)
5. Regland B, Andersson M, Bagby J, et al. Increased concentratios of homocysteine in the cerebrospinal fluid in patients with fibromyalgia and chronic fatigue syndrome. Scand J Rheumatol. 1997;26:301-7.
6. Vaeroy H, Nyberg F, Terenius L. No evidence for endorphin deficiency in fibromyalgia following investigation of cerebrospinal fluid (CSF) dynorphin A and Met-enkephalin-Arg6-Phe7. Pain. 1991;46:139-43
7. Russell IJ, Vaeroy H, Javors M, Nyberg F. Cerebrospinal fluid biogenic amine metabolites in fibromyalgia/fibrositis syndrome and rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum. 1992;35(5):550-6.

8. Peres MF, Zukerman E, Senne Soares CA, et al. Cerebrospinal fluid glutamate levels in chronic migraine. Cephalalgia. 2004; 24(9):735-9.
9. Vaerøy H, Sakurada T, Førre O, et al. Modulation of pain in fibromyalgia (fibrositis syndrome): cerebrospinal fluid (CSF) investigation of pain related neuropeptides with special reference to calcitonin gene related peptide (CGRP). J Rheumatol Suppl. 1989;19:94-7.
10. Baraniuk JN, Whalen G, Cunningham J, Clauw DJ. Cerebrospinal fluid levels of opioid peptides in fibromyalgia and chronic low back pain. BMC Musculoskelet Disord. 2004;5(48).
11. Adler GK, Geenen R. Hypothalamic-pituitary-adrenal and autonomic nervous system functioning in fibromyalgia. Rheum Dis Clin N Am. 2005; 31(1):187-202.
12. Robinson ME, Craggs JG, Prince DD et al. Gray matter volumes of pain-related brain areas are decreased in fibromyalgia syndrome. J Pain. 2011;12(4):436-43.
13. Bradley LA. Pathophysiology of fibromyalgia. Am J Med. 2009; 22(12) Suppl 1:S22-S30.
14. Wolfe F, Smythe HA, Yunus MB et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the Classification of fibromyalgia. Report of the multicenter criteria committee. Arthritis Rheum. 1990;3:160-72.
15. Wolfe F, Clauwn DJ, Fitzcharles M, et al. Fibromyalgia criteria and severity scales for clinical and epidemiological studies: a modification of the ACR preliminary diagnostic criteria for fibromyalgia. J Rheumatol. 2010;38(6):1113-22.
16. Vaerøy H, Helle R, Førre O, et al. Elevated CSF levels of substance P and high incidence of Raynaud phenomenon in patients with fibromyalgia: new features for diagnosis. Pain. 1988;32(1):21-6. (b)
17. Russell IJ, Orr MD, Littman B, et al. Elevated cerebrospinal fluid levels of substance P in patients with the fibromyalgia syndrome. Arthritis & Rheumatism. 1994;37(11):1593-1601.
18. Giovengo SL, Russell IJ, Larson AA. Increased concentrations of nerve growth factor in cerebrospinal fluid of patients with fibromyalgia. J Rheumatol. 1999; 26(7).
19. Larson AA, Giovengo SL, Russell IJ, Michalek JE. Changes in the concentration of amino acids in the cerebrospinal fluid that correlate with pain in patients with fibromyalgia: implications for nitric oxide pathways. Pain. 2000; 87:201-11.
20. Legangnaux E, Mora JJ, Spreux-Varoquaux O, et al. Cerebrospinal fluid biogenic amine metabolites, plasma-rich platelet serotonina and [3H]imipramine reuptake in the primary fibromyalgia syndrome. Rheumatology. 2001;40:290-6.
21. Sarchielli P, Alberti A, Candelieri A, et al. Glial cell-derived neurotrophic factor and somatostatin levels in cerebrospinal fluid of patients affected by chronic migraine. Cephalalgia. 2005; 26:409-15.
22. Sarchielli P, Mancini ML, Floridi A, et al. Increased levels of neurotrophins are not specific for chronic migraine: evidence from primary fibromyalgia syndrome. J Pain. 2007;8(9):737-45.
23. Taiwo OB, Russell IJ, Mignot E, et al. Normal cerebrospinal fluid levels of hypocretin-1 (orexin A) in patients with fibromyalgia syndrome. Sleep Medicine. 2007;8:260-65.
24. Ramanathan S, Panksepp J, Johnson B. Is fibromyalgia an endocrine/endorphin deficit disorder? Is low dose naltrexone a new treatment option? Psychosomatics. 2012; 53:591-4.
25. Liu Z Welin M, Bragee B, Nyberg F. A high-recovery extraction procedure for quantitative analysis of substance P and peptides in human cerebrospinal fluid. Peptides. 2000; 21(6):853-60.
26. Gur A, Oktayoglu P. Central nervous system abnormalities in fibromyalgia and chronic fatigue syndrome: new concepts in treatment. Curr Pharm Des 2008, 14(13):1274-94.
27. Murphy RM, Zemlan FP. Differential effects of substance P on serotonin-modulated spinal nociceptive reflexes. Psychopharmacology (Berlin). 1987; 93:118-21.
28. Gould HJ, Gould TN, England JD, et al. A possible role for nerve growth factor in the augmentation of sodium channels in models of chronic pain. Brain Res. 2000; 854(1-2): 19-29.
29. Melemedjian OK, Tillu DV, Asiedu MN, et al. BDNF regulates atypical PKC at spinal synapses to initiate and maintain a centralized chronic pain state. Mol Pain. 2013; 20(9):12.
30. Lewin GR, Mendell LM. Nerve growth factor and nociception. Trends Neurosci. 1993; 13:2136:48.
31. Sarchielli P, Alberti A, Gallai B, et al. Brain-derived neurotrophic factorin cerebrospinal fluid of patients with chronic daily headache: relationship with nerve growth factor and glutamate levels. J Headache Pain. 2002; 4:115-27.
32. Nygraha B, Engeli S, Gutenbrunner C. Brain-derived neurotrophic factor and exercise in fibromyalgia syndrome patients: a mini review. Rheumatol Int. 2012; 32(9): 2593-9.
33. Malcangio M. GDNF and somatostatin in sensory neurons. Curr Opin Pharmacol. 2003; 3:41-5
34. Yoshida Y, Fujiki N, Nakajima T, et al. Fluctuation of extracellular hypocretin-1 (orexin A) levels in the rat in relation to the light-dark cycle and sleep-wake activities. Eur J Neurosci. 2001; 14:1075-81.
35. Zeitzer JM, Buckmaster CL, Parker KJ, et al. Circadian and homeostatic regulation of hypocretin in a primate model: implications for the consolidation of wakefulness. J Neurosci. 2003; 23: 3555-60.

Correspondência
Louana Cassiano da S. Lima
Rua 9 de Janeiro, 92A, Centro
55660-000 – Bezerros, PE
louana_cs@hotmail.com

Recebido: 3 julho 2014
Aceito: 2 novembro 2014

Topiramato e função cognitiva: revisão

Topiramate and cognitive function: review

Karllus Andhre Leite de Mendonça Santos, Hugo André de Lima Martins, Valdenilson Ribeiro Ribas, Louana Cassiano Silva Lima, Camila Cordeiro dos Santos, Daniella de Araújo Oliveira, Marcelo Moraes Valença

Unidade Funcional de Neurologia e Neurocirurgia, Universidade Federal de Pernambuco, Cidade Universitária, Recife, Pernambuco, Brasil

Mendonça Santos KA, Martins HA, Ribas VR, Lima LC, Santos CC, Oliveira DA, Valença MM. Topiramato e função cognitiva: revisão. Headache Medicine. 2015;6(1):12-8

RESUMO

A despeito da eficácia terapêutica, em suas várias indicações, os efeitos colaterais cognitivos são achados comuns com o uso do topiramato. Estudos descritivos indicam queixas cognitivas inespecíficas, lentificação psicomotora e dificuldades de linguagem, como principais queixas entre os pacientes que precisaram suspender uso da medicação, mesmo quando este apresenta eficácia no controle sintomático do paciente. Mesmo em pacientes que não apresentam queixas de natureza cognitiva com o uso de topiramato, foram encontradas alterações no desempenho em testes psicométricos. Os efeitos cognitivos negativos induzidos pelo topiramato são frequentemente temporários e cessam após descontinuação da medicação. Parece haver determinadas condições associadas a um maior risco para desenvolvimento de efeitos colaterais, como o esquema de titulação aplicado, a dose usada, tempo de manutenção em politerapia e susceptibilidade individual. O modo pelo qual o topiramato leva às alterações cognitivas ainda é pouco compreendida. Estudos de neurofisiologia e neuroimagem funcional procuram elucidar a questão. A magnitude das alterações cognitivas pode ser suficiente para interferir no desempenho escolar, no trabalho e relações sociais e estão entre as principais causas de descontinuação da medicação durante o tratamento.

Palavras-chave: Cognição; Epilepsia; Migrânea; Obesidade; Psiquiatria; Topiramato

ABSTRACT

Despite the therapeutic efficacy, in its various indications, cognitive side effects are common findings with topiramate. Descriptive studies indicate nonspecific complaints cognitive, psychomotor slowness and language difficulties, as main complaints among patients who had to discontinue use of the medication, even when it shows efficacy in symptomatic control of the patient. Even in patients who do not have cognitive complaints topiramate-related, changes were found in the performance of psychometric tests. The negative cognitive effects induced by topiramate are often temporary and cease after its discontinuation. There appears to be certain conditions associated with an increased risk for the development of side effects such as titration scheme, the dose used, maintenance time polytherapy and individual susceptibility. The mechanism in which topiramate leads to cognitive impairments is still poorly understood. Neurophysiology and functional neuroimaging studies seeking to elucidate the question. The magnitude of the cognitive changes may be enough to interfere with school performance, work and social relationships and are among the leading causes of discontinuation of medication during treatment.

Keywords: Cognition; Epilepsy; Migraine; Obesity; Psychiatric; Topiramate

INTRODUÇÃO

O topiramato vem sendo utilizado no tratamento das cefaleias, particularmente em pacientes com crises frequentes e incapacitantes de migrânea. Como todo fármaco com efeito biológico, efeitos adversos podem acontecer com o uso do topiramato, por esse motivo a dose terapêutica deve ser escalonada com doses crescentes no sentido de diminuir maiores efeitos colaterais da droga.

Uma das grandes vantagens do topiramato é não causar ganho de peso, efeito esse frequentemente encontrado em outros fármacos usados no tratamento preventivo da migrânea. Pelo contrário, o uso do

topiramato provoca uma perda de peso significativa ao longo das semanas do tratamento.

Contudo, o topiramato provoca uma queda na capacidade cognitiva do indivíduo submetido ao tratamento crônico com esse fármaco, o que em muitas situações a pessoa sabendo de tal efeito adverso prefere não tomar a medicação. Isso ocorre com relativa frequência quando o cliente é vestibulando, estudantes do curso de Medicina, médicos e advogados quando se preparam para provas ou concursos públicos.

Nesta revisão os autores desejam comentar a farmacodinâmica, possíveis mecanismos de ação e efeitos colaterais cognitivos do topiramato.

Farmacodinâmica do topiramato

O topiramato foi desenvolvido no final da década de 1970, com objetivo de criar um medicamento para tratamento do diabetes.[1] À molécula da D-frutose, açúcar de ocorrência natural, foram acrescidos dois radicais cetona, conferindo formato tridimensional particular de "canoa torcida", além de um radical sulfeto.[1] Contudo, precocemente, verificou-se sua atividade anticonvulsivante, primeira aplicação clínica, mediante teste de convulsão induzida por eletrochoque máximo, apresentando uma boa eficácia.[1]

As características moleculares do topiramato o tornam uma molécula versátil, conferindo diversas propriedades farmacodinâmicas, como: a) inibição de receptores de glutamato, subtipos kainato e AMPA;[2,3] b) efeitos inibitórios em alguns tipos de canais de Na^+ voltagem-dependentes,[4] c) inibição de canais de Ca^{2+},[5] e d) modulação de alguns subtipos de receptores GABA-A.[6] Alguns autores[2] têm sugerido, ainda, a existência de um mecanismo comum para essas ações, relacionado com bloqueio da fosforilação da adenosina-5-trifosfato (ATP) em alguns canais, receptores ou proteínas auxiliares da transdução celular.

O topiramato apresenta ação inibitória sobre o influxo iônico promovido pelos receptores glutamatérgicos. Angehagen et al. demonstraram que as correntes transitórias de Ca^{2+} dos receptores AMPA são mitigadas pelo topiramato.[3]

As correntes de Na^+ voltagem-dependentes são responsáveis pelo potencial de ação rápido e as despolarizações subliminares em condições fisiológicas.[4] O topiramato apresenta propriedade de diminuição do influxo das correntes persistentes de Na^+ voltagem-dependentes e mantém níveis de voltagem mais negativos no estado inativado.[4] Os canais de Ca^{2+} voltagem-dependente também têm sua função modulada pelo topiramato.[5]

O influxo de Cl^- mediado pelo GABA é amplificado pelo topiramato, como demonstrado por estudo com radioligandos.[6] A interação da molécula com receptores GABA-A ainda não está bem elucidada, mas sabe-se que o topiramato não altera a ligação de outras substâncias ao receptor, como barbituratos e benzodiazepínicos.[6] Simeone et al identificaram uma preferência de ação modulatória com subunidades específicas do receptor GABA, o que poderia explicar certa variação de efetividade do medicamento.[7] Entretanto, dentre estes mecanismos, desconhecem-se aqueles que contribuem para ação antimigranosa propriamente dita.

Possíveis mecanismos de ação na migrânea

Estudos demonstram o papel relevante exercido pelo glutamato nos mecanismos algogênicos na migrânea.[8] A ação do topiramato sobre os receptores de glutamato, tipos AMPA e kainato e, em menos intensidade, sua ação inibitória sobre os canais de Ca^{2+} voltagem-dependentes parecem ser o mecanismo mais consistente para explicar sua ação antimigranosa.[1] A faixa terapêutica estreita (50-100 mg ao dia), para controle dos sintomas migranosos, sugeriria que somente poucos dos mecanismos conhecidos do topiramato teriam ação significativa.[1]

O aumento da neurotransmissão mediada pelo glutamato contribui para a sensibilização central, fenômeno relacionado ao desenvolvimento da cefalalgia crônica.[9] Estudando o efeito do topiramato sobre os receptores glutamatérgicos tipo kainato, em culturas de neurônios da via trigêmino-talâmica, foi demonstrada redução da atividade de disparo desta via, predominantemente no complexo trigêmino-cervical e núcleo talâmico ventro-póstero-medial,[10] demonstrando atividade farmacológica específica em via neuronal diretamente relacionada com a fisiopatologia da migrânea.

Shields et al. demonstraram, em estudos em gatos, o papel dos canais de Ca^{2+} na geração dos potenciais de ação dos neurônios nociceptivos do sistema trigeminovascular,[11] inferindo um possível mecanismo de ação do topiramato na migrânea. Coadunando-se com a descrição de que alterações no gene da subunidade alfa-1A do canal de Ca^{2+} tipo P/Q estão relacionadas à

migrânea hemiplégica familiar.[12] Os canais de Ca^{2+} mediam a vasodilatação neurogênica e a dilatação induzida pelo CGRP.[13]

Um dos fenômenos relacionados à migrânea, principalmente com a aura migranosa, é a depressão alastrante. Essa é caracterizada por rápida e completa despolarização de grupos de neurônios contíguos, mediante grande redistribuição iônica dos compartimentos intra e extracelular.[9] A ativação da corrente de Na^{+} persistente é necessária para o desenvolvimento da depressão alastrante, e o bloqueio de alguns canais de Ca^{2+} pode inibi-la,[14] tendo o topiramato propriedades farmacodinâmicas inibitórias descritas nesses sítios.

Efeitos terapêuticos estabelecidos na profilaxia da migrânea

A dor, incluindo cefalalgias, pode ser interpretada como um sinal de alerta para o sistema nervoso.[15] Alterações de plasticidade neuronal podem se estabelecer levando a modificações funcionais cerebrais perpetuadoras da percepção dolorosa. A abordagem profilática faz-se necessária para inibir os mecanismos relacionados ao desenvolvimento de dores crônicas.

A eficácia terapêutica das drogas antiepilépticas, em especial o topiramato, na profilaxia da migrânea, tem sido demonstrada através de vários estudos.[16,17] Silvestrini et al., em estudo prospectivo placebo-controlado, encontraram redução de frequência de crises em pacientes com migrânea transformada por abuso de analgésicos.[16]

Diener et al.,[18] em um estudo prospectivo placebo-controlado com pacientes com cefaleia crônica por abuso de analgésicos, encontraram superioridade do topiramato em relação ao placebo, com melhora da frequência e na escala MIDAS. Estudo americano, multicêntrico e placebo-controlado, comparou efeito profilático do topiramato com amitriptilina, cuja indicação clínica para profilaxia já está estabelecida. Como resultado, não se observou diferença da eficácia terapêutica entre os grupos, estando, inclusive, o topiramato relacionado com melhora de alguns indicadores de qualidade de vida, como perda e satisfação com próprio peso.[17]

Estudo descritivo e prospectivo,[19] comparativo com divalproato de sódio, mostrou boa resposta terapêutica com boa tolerabilidade para ambas as medicações no controle de crises migranosas em pacientes com migrânea episódica requerente de profilaxia.

Efeitos colaterais cognitivos

A despeito da eficácia terapêutica, em suas várias indicações, os efeitos colaterais cognitivos são achados comuns com o uso do topiramato. Park et al., em revisão sobre o tema, indicaram que sonolência, lentificação mental, déficit de memória e problemas de linguagem são queixas comuns gerados pelo topiramato.[20] Mesmo em pacientes que não apresentam queixas de natureza cognitiva com o uso de topiramato foram encontradas alterações no desempenho em testes psicométricos.[21,22] Thompson et al.,[23] em estudo com pacientes epilépticos, encontraram pior desempenho em fluência verbal e aprendizado verbal, entre aqueles que usaram topiramato. As avaliações que requeriam processamento verbal mostraram-se especialmente sensíveis à medicação.[23] Estudo prospectivo, para avaliação dos efeitos da medicação pós-comercialização, descreveu queixas cognitivas inespecíficas (32,5%), lentificação psicomotora (29,9%) e dificuldades de fala (6,5%) como principais relatos entre os pacientes que precisaram suspender uso da medicação.[24]

Em estudo comparativo com pacientes em profilaxia para migrânea, com e sem topiramato, foram encontrados 27% de pacientes apresentando queixas de alterações na linguagem, confirmadas por testes neuropsicológicos, além de observadas alterações nas áreas da atenção, habilidades visuo-espaciais, velocidade psicomotora, memória de curto prazo e flexibilidade cognitiva.[25] A resposta para teste de fluência semântica para as letras F, C e A tiveram menores escores para os pacientes em uso de topiramato. Os testes de fluência fonêmica mostraram também resultado menores em pacientes em uso de topiramato, mas de modo não significativo.[25] Outro estudo[26] descreveu um maior comprometimento da fluência fonêmica do que a fluência semântica em pacientes migranosos, que foi atribuído à maior demanda das funções executivas verbais na primeira.

Na avaliação de pacientes saudáveis, também há comprometimento cognitivo após administração de topiramato. Estudo[27] comparativo entre gabapentina, lamotrigina e topiramato, com voluntários saudáveis, descreveu maior decaimento das medições psicométricas, especificamente na atenção e fluência verbal, no grupo do topiramato, usando esquema de titulação rápida,

iniciando com 200 mg ao dia e gradualmente alcançando 400 mg em cerca de três semanas. Meador,[28] usando esquemas de titulação de 50 mg semanais, descreveu alterações cognitivas brandas, especificamente nos domínios de atenção, vigilância e nomeação, parecendo ser melhor tolerado quando doses são tituladas lentamente e sob menor dose possível.[29]

Marino et al., estudando indivíduos saudáveis após tomada de dose única de 100 mg de topiramato, verificaram aumento do tempo de reação em testes de fluência verbal, sugerindo disfunção do córtex frontal.[30] Pandina et al.,[31] estudando uso de topiramato em adolescentes saudáveis, observaram significante declínio na fluência semântica no grupo em uso de 50 mg/dia, enquanto o grupo com 100 mg/dia teve redução significativa no tempo de reação psicomotor, latência de reconhecimento e latência de processamento visual. Contudo, o aumento de latência psicomotora não pôde ser atribuído a comprometimento no aprendizado, memória ou nas funções executivas.[31]

Romigi et al., com voluntários saudáveis sob esquema de uso de 100 mg ao dia, demonstraram declínio da fluência verbal após 60 dias de tratamento.[32] O declínio na fluência fonêmica foi similar aos encontrados em estudos com pacientes epilépticos.[32] Estudo usando dosagem máxima de 50 mg duas vezes ao dia, em 35 pacientes avaliados no curso de três meses, o declínio na habilidade de concentração foi a única alteração cognitiva encontrada em testes objetivos.[33]

O topiramato é bem tolerado pela maioria dos pacientes, contudo determinadas condições estão associadas a um maior risco para desenvolvimento de efeitos colaterais, como o esquema de titulação aplicado, a dose usada, tempo de manutenção em politerapia e susceptibilidade individual.[20] As alterações cognitivas desenvolvidas parecem instalar-se gradualmente com implemento do uso da medicação, apresentando melhora quando da sua retirada.[22] Os efeitos cognitivos negativos induzidos pelo topiramato são frequentemente temporários e cessam após descontinuação da medicação.[29]

O modo pelo qual o topiramato leva às alterações cognitivas ainda é pouco compreendido. Embora incipientes, estudos de neurofisiologia e neuroimagem funcional estão sendo realizados para elucidar a questão.

Estudos com ressonância magnética funcional avaliam ativação de regiões neurais, através das modificações de sinal cerebral, após estímulos ou tarefas específicas. Mais propriamente, estudos de farmacorressonância cognitiva comparam o sinal cerebral durante um teste cognitivo em condição de placebo e medicação. Como limitações ao método citamos a baixa intensidade de sinal do efeito direito da medicação (contornado pela comparação dos resultados de testes ou estímulos entre grupos com e sem droga) e efeitos da medicação sobre estruturas neurais e vasculares ao mesmo tempo.[34] Apesar destas dificuldades, os achados das pesquisas recentes dão informações valiosas sobre os efeitos de medicações na cognição e comportamento,[34] incluindo o topiramato.

Smith et al.[35] demonstraram lentificação das respostas e aumento dos erros, durante testes de memória de trabalho, entre pacientes em uso de topiramato, mas não com lamotrigina, assim como o aumento da potência do EEG nas frequências abaixo de 6 Hz, bem como redução da amplitude da onda lenta no potencial evocado, achados compatíveis com prejuízo de memória de trabalho. Jung et al.[36] compararam resultados do Potencial Evocado Cognitivo e de Tomografia eletromagnética cerebral de baixa resolução (sLORETA), em um grupo de epilépticos, sem tratamento medicamentoso prévio, antes e após início do topiramato. Observaram aumento da onda P200 relacionada ao uso de topiramato, bem como diminuição da ativação nas regiões pré-frontal, têmporo-límbica e parieto-occipital.[36]

O componente P200 do potencial evocado está relacionado à seleção de informações relevantes ou desprezáveis após estímulo. O aumento de sua amplitude em pacientes usando topiramato poderia ser devido às dificuldades de categorização e classificação por esses pacientes. Em estudo com pacientes migranosos,[33] a onda P300 não se alterou significativamente entre os pacientes em uso de topiramato, embora tenha-se observado redução dos escores da seção de atenção da Escala de Memória de Wechsler.

De Ciantis et al.,[37] comparando resultados de ressonância magnética funcional de pacientes migranosos com indivíduos saudáveis, observaram alterações da atividade cerebral ocorridas durante as tarefas fonêmicas naqueles com distúrbio de linguagem, por redução na ativação das áreas pré-frontais e, nos sujeitos sem queixas, aumento da ativação geral, sugerindo aos pesquisadores algum tipo de mecanismo compensatório.

Jansen et al.,[38] em estudos de RM funcional com pacientes epilépticos, encontraram uma significativa menor ativação das regiões relacionadas à linguagem no córtex pré-frontal, associada também a escores significativamente menores naqueles pacientes em uso de topiramato. Em estudo brasileiro, Yasuda et al.[39] observaram que os pacientes recebendo topiramato, mesmo em única dose, apresentaram diminuição da desativação das áreas relacionadas à *default mode network* (DMN), durante fRMI para fluência verbal, como também redução dos escores nos testes de fluência verbal. Esta desativação correlaciona-se com as variações da dose do topiramato.[39]

Mesmo as alterações cognitivas sendo consideradas de intensidade leve a moderada, alguns pacientes podem ter atividades centrais de suas rotinas prejudicadas com o desenvolvimento de sintomas cognitivos, como a leitura em crianças e a capacidade para dirigir em adultos.[40] A magnitude dessas alterações pode ser suficiente para interferir no desempenho escolar, no trabalho e relações sociais.[23] As alterações cognitivas estão entre as principais causas de descontinuação da medicação durante o tratamento, em levantamento multicêntrico que acompanha os efeitos de longo prazo do topiramato, após início da sua comercialização.[24]

O uso em pacientes migranosos requer, geralmente, dosagens menores, até 100 mg ao dia. No entanto, mesmo sob baixas doses, em uso diário, os pacientes podem apresentar déficits cognitivos apreciáveis. Lee et al.[41] compararam pacientes em uso de 50 mg, 75 mg e 100 mg de topiramato ao dia, encontrando, mesmo em baixas doses, pacientes apresentando efeitos deletérios sobre memória de trabalho e fluência verbal. Eles demonstraram alterações nas avaliações psicométricas, mesmo em grupos de pacientes usando baixas doses, após um ano de tratamento, principalmente nos domínios da linguagem e atenção/concentração, sugerindo não haver habituação para os efeitos do topiramato sobre a fluência verbal e memória de trabalho.[41]

Parece haver correlação dos efeitos cognitivos com a dose usada de topiramato. Estudo paralelo observou a presença de escores mais baixos em testes psicométricos a partir de 192 mg ao dia, com maior frequência em doses de cerca de 384 mg ao dia, mas não em doses entre 64 e 96 mg ao dia, em relação ao placebo,[42] ou quando comparado à oxcarbazepina,[43] sugerindo certa segurança para evolução de efeitos cognitivos nesta faixa terapêutica.

CONCLUSÃO

O topiramato tem sido utilizado com eficácia no tratamento de diversas doenças como epilepsia, migrânea, obesidade e algumas desordens psiquiátricas.[29] Apesar de ser considerado como medicamento seguro, apresenta efeitos adversos sobre a cognição,[20-33] que podem levar à descontinuação do tratamento[24] e interferência sobre suas atividades cotidianas do paciente,[23] com impacto negativo sobre sua qualidade de vida. O topiramato é melhor tolerado quando as doses são ajustadas de forma lenta e doses mais baixas possíveis são utilizadas.[29] Os efeitos cognitivos negativos induzidos por topiramato, muitas vezes são temporários e cessam após a interrupção de medicação.[29]

Os estudos de ressonância magnética funcional têm trazido informações relevantes acerca da compreensão das alterações funcionais desencadeadas pelo topiramato.[33-34,37-39] Como perspectiva futura, considerando possível caráter genético da migrânea, modulado por outros fatores de origem endógena, exógena, ou ambos, avanços em neurogenética podem possibilitar a determinação de testes diagnósticos específicos[44] para consequente identificação de pacientes mais vulneráveis aos efeitos cognitivos do topiramato.

A utilização do topiramato na profilaxia migranosa pode expor o paciente ao desenvolvimento de limitações de ordem cognitiva, que geralmente não fazem parte da constelação sintomática do doente, e se agregam como óbice ao seu contexto clínico, mesmo diante de melhora da sintomatologia álgica. Na profilaxia migranosa, a compreensão de como se desenvolvem os efeitos cognitivos, a identificação de pacientes vulneráveis a suas manifestações, ou ambos, podem contribuir para elaboração de estratégias terapêuticas que permitam a utilização segura do topiramato, como exclusão da opção de uso do topiramato para determinados indivíduos predispostos.

REFERÊNCIAS

1. Shank RP, Maryanoff BF. Molecular Pharmacodynamics, Clinical Therapeutics, and Pharmacokinetics of Topiramate. CNS Neurosci Ther. 2008;14:120-42.
2. Angehagen M, Menachem EB, Shank R. Topiramate modulation of kainate-induced calcium currents is inversely related to channel phosphorylation level. J Neurochem. 2004;88: 320-5.

3. Angehagen M, Ronnback L, Hansson E et al. Topiramate reduces AMPA-induced Ca^{2+} transients and inhibits GluR1 subunit phosphorylation in astrocytes from primary cultures. J Neurochem. 2005;94:1124-30.
4. Zona C, Ciotti MT, Avoli M. Topiramate attenuates voltage-gated sodium currents in rat cerebellar granule cells. Neurosci Lett. 1997;231:123-6.
5. Mcnaughton NCL, Davies CH, Randall A. Inhibition of 1E Ca^{2+} Channels by Carbonic Anhydrase Inhibitors. J Pharmacol Sci. 2004;95:240-7.
6. White HS, Brown SD, Woodhead JH et al. Topiramate enhances GABA-mediated chloride flux and GABA-evoked chloride currents in murine brain neurons and increases seizure threshold. Epilepsy Res. 1997;28(3): 167-79.
7. Simeone T, Wilcox KS, White HS. Subunit selectivity of topiramate modulation of heteromeric GABA A receptors. Neuropharmacol. 2006;50:845-57.
8. Vikelis M, Mitsikostas DD. The Role of Glutamate and its Receptors in Migraine. CNS Neurol Disord Drug Targets. 2007;6(4):251-7
9. Calabresi P, Galletti F, Rossi C. Antiepileptic drugs in migraine: from clinical aspects to cellular mechanisms. Trends Pharmacol Sci. 2007;28:188-95.
10. Andreou A, Goadsby P. Topiramate in the treatment of migraine: A kainate (glutamate) receptor antagonist within the trigeminothalamic pathway. Cephalalgia. 2011;31(31): 1343-58.
11. Shields KG, Storer RJ, Akerman S et al. Calcium channels modulate nociceptive transmission in the trigeminal nucleus of the cat. Neurosci. 2005;135:203-12.
12. Barrett CF, Cao Y, Tsien RW. Gating Deficiency in a Familial Hemiplegic Migraine Type 1 Mutant P/Q-type Calcium Channel. J Biol Chem. 2005;280(25):24064-71.
13. Akerman S, Williamson DJ, Goadsby L. Voltage-dependent calcium channels are involved in neurogenic dural vasodilatation via a presynaptic transmitter release mechanism. Br J Pharmacol. 2003;140:558-66.
14. Somjen GG. Mechanisms of Spreading Depression and Hypoxic Spreading Depression-Like Depolarization. Physiol Rev. 2001;81(3):1066-85.
15. Valença MM, Medeiros FL, Martins HA et al. Neuroendocrine dysfunction in fibromyalgia and migraine. Curr Pain Headache Rep. 2009;13(5):358-64.
16. Silvestrini M, Bartolini M, Coccia M et al. Topiramate in the treatment of chronic migraine. Cephalalgia. 2003;23: 820-4.
17. Dodick DW, Freitag F, Banks J, et al. Topiramate versus amitriptyline in migraine prevention: a 26-week, multicenter, randomized, double-blind, double-dummy, parallel-group non inferiority trial in adult migraineurs. Clin Ther. 2009;31:542-59.
18. Diener HC, Bussone G, Van Oene JC, et al. Topiramate reduces headache days in chronic migraine: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. Cephalalgia. 2007;27:814-23.
19. Krymchantowski AV, Jevoux CC. Topiramate vs divalproex sodium in the preventive treatment of migraine: A Prospective "Real-World" Study. Headache. 2011;51:554-8.
20. Park SP, Kwon SH. Cognitive Effects of Antiepileptic Drugs. J Clin Neurol 2008;4:99-106
21. Bootsma HP, Ricker L, Diepman L, Gehring J et al. Long-term effects of levetiracetam and topiramate in clinical practice: A head-to-head comparison. Seizure. 2008; 17:19-26.
22. Kockelmann E, Elger CE, Helmstaedter C. Significant improvement in frontal lobe associated neuropsychological functions after withdrawal of topiramate in epilepsy patients. Epilepsy Res. 2003; 54:171-8.
23. Thompson PJ, Baxendale SA, Duncan JS et al. Effects of topiramate on cognitive function. JNNP. 2000;69:636-41.
24. TatumIV WO, French JA, Faught E et al. Postmarketing experience with topiramate and cognition. Epilepsia. 2001; 42(9):1134-40.
25. Coppola F, Rossi C, Mancini ML et al. Language Disturbances as a Side Effect of Prophylactic Treatment of Migraine. Headache. 2008;48:86-94.
26. Jokeit H, Victoria R. Cognitive Effects of Topiramate in Migraine Patients Aged 12-17 Years. Ped Neurol 2011; 44(5):396-7.
27. Martin R, Kuzniecky R, Ho S. Cognitive effects of topiramate, gabapentin, and lamotrigine in healthy young adults. Neurology. 1999;52:321-7.
28. Meador KJ. Assessing cognitive effects of a new AED. Epilepsia. 1997;38(3):1-284.
29. Sommer BR, Mitchell EL, Wroolie TE et al. Topiramate: Effects on cognition in patients with epilepsy, migraine headache and obesity. Ther Adv Neurol Disord. 2013; 6(4): 211-227.
30. Marino SE, Pakhomov SVS, Han S. The Effect of Topiramate Plasma Concentration on Linguistic Behavior, Verbal Recall and Working Memory. Epilepsy Behav. 2012 July;24(3)1-21.
31. Pandina GJ, Ness S, Polverejan E et al. Cognitive effects of topiramate in migraine patients aged 12 through 17 years. Pediatr Neurol. 2010;42:187-95.
32. Romigi A, Cervellinoa A, Marciani MG. Cognitive and psychiatric effects of topiramate monotherapy in migraine treatment: an open study. Eur J Neurol. 2008;5:190-5.
33. Kececi H, Atakay S. Effects of topiramate on neurophysiological and neuropsychological tests in migraine patients. J Clin Neurosci. 2009;16(12):1588-91.
34. Beltramini GC, Cendes F, Yasuda CL. The effects of antiepileptic drugs on cognitive functional magnetic resonance imaging. Quant Imaging Med Surg. 2015; 5(2):238-46.
35. Smith ME, Gevins A, McEvoy LK et al. Distinct cognitive neurophysiologic profiles for lamotrigine and topiramate. Epilepsia. 2006;47:695-703.
36. Jung KY, Cho JW, Joo EY et al. Cognitive effects of topiramate revealed by standardised low-resolution brain electromagnetic tomography (sLORETA) of event-related potentials. Clin Neurophysiol. 2010;121:1494-501.
37. De Ciantis A, Muti M, Piccolini C, Principi M et al. A functional MRI study of language disturbances in subjects with migraine headache during treatment with topiramate. Neurol Sci. 2008;29 Suppl 1:S141-3.
38. Jansen JF, Aldenkamp AP, Marian Majoie HJ at al. Functional MRI reveals declined prefrontal cortex activation in patients with epilepsy on topiramate therapy. Epilepsy Behav. 2006;9: 181-5.
39. Yasuda CL, Centeno M, Vollmar C et al. The effect of topiramate on cognitive fMRI. Epilepsy Res. 2013;105: 250-5.

40. Aldenkamp AP. Effects of Antiepileptic Drugs on Cognition. Epilepsia. 2001;42(suppl 1): 46-9.

41. Lee HW, Junga DK, Suha CK. Cognitive effects of low-dose topiramate monotherapy in epilepsy patients: A 1-year follow-up. Epilepsy Behav. 2006;8(4):736-41.

42. Loring DW, Williamson DJ, Meador KJ et al. Topiramate dose effects on cognition. Neurology 2011;76(11):131-7.

43. Kim SY, Lee HW, Jung DK, Suh CK, Park SP. Cognitive Effects of Low-dose Topiramate Compared with Oxcarbazepine in Epilepsy Patients. J Clin Neurology 2006;2(2):126-33.

44. Costa Neto JJS. Um continuum de crises entre cefaleia do tipo tensional e migrânea: elaboração de um escore diagnóstico baseado nas suas características clínicas. [Tese de doutorado] Recife (PE): Pós-graduação em neuropsiquiatria e ciências do comportamento da Universidade Federal de Pernambuco; 2011.

Correspondência
Karllus Andhre Leite de Mendonça Santos
karllusleite@yahoo.com.br

Recebido: 4 janeiro de 2015
Aceito: 8 fevereiro de 2015

Cefaleia e a qualidade de vida em adolescentes

Headaches and the quality of life in adolescents

Bruno Rafael Vieira Souza Silva[1], Alison Oliveira da Silva[2], Paula Rejane Beserra Diniz[3,4], Marcelo Moraes Valença[3], Ladyodeyse da Cunha Silva[1], Carolina da Franca Bandeira Ferreira Santos[1], Luciano Machado Ferreira Tenório de Oliveira[3,4,5]

[1]Programa de Pós-Graduação de Mestrado em Hebiatria, Universidade de Pernambuco, Recife, Brasil
[2]Programa de Pós-Graduação de Mestrado em Educação Física, Universidade de Pernambuco, Recife, Brasil
[3]Departamento de Neuropsiquiatria, Universidade Federal de Pernambuco, Recife, Brasil
[4]Núcleo de Telessaúde da UFPE, Universidade Federal de Pernambuco, Recife, Brasil
[5]Associação Caruaruense de Ensino Superior – ASCES

Silva BR, Silva AO, Diniz PR, Valença MM, Silva LC, Santos CF, Oliveira LM. Cefaleia e a qualidade de vida em adolescentes. Headache Medicine. 2015;6(1):19-23

RESUMO

A cefaleia é um problema muito frequente na população em geral e, em particular, nas crianças e adolescentes, podendo influenciar negativamente na qualidade de vida destes jovens. Nesse sentido, esse estudo objetivou analisar, através de uma revisão sistemática, a epidemiologia da cefaleia e sua associação com a qualidade de vida dos adolescentes. Inicialmente, foi realizada uma busca nas bases de dados PubMed, Lilacs e Scielo utilizando os descritores "epidemiology", "headache", "quality of life", "adolescents". Os dados foram analisados por dois pesquisadores de maneira independente. Foram selecionados, após a aplicação dos critérios de inclusão, dez artigos. Observou-se que a cefaleia pode causar um impacto substancial para a saúde física e mental dos adolescentes, principalmente no sexo feminino. Constatou-se uma escassez de pesquisas longitudinais e estudos envolvendo crianças com cefaleia. Além disso, a cefaleia relacionou-se com distúrbios emocionais, depressão, ansiedade e dificuldades de interação relacionada à família e à escola, podendo ocasionar um afastamento das atividades diárias e consequentemente diminuir a qualidade de vida daqueles que sofrem de cefaleia.

Palavras-chave: Epidemiologia; Cefaleia; Qualidade de vida; Adolescente

ABSTRACT

Headache is a common problem in the general population and, in particular, in children and adolescents and may negatively influence the quality of life of young. Thus, this study aimed to analyze, through a systematic review, the epidemiology of headache and association with the quality of life of adolescents. Initially, a search was conducted in the databases PubMed, Lilacs and Scielo using the keywords "epidemiology", "headache", "quality of life", "adolescents". Data were analyzed by two researchers independently. Were selected, after applying the inclusion criteria, 10 articles. Was observed that headache can cause a substantial impact on physical and mental health of adolescents, mainly among females. There is a shortage of longitudinal research and studies involving children with headache. In addition, the headache was related to emotional disturbances, depression, anxiety and difficulties of interaction related to family and school, which may cause a departure from the everyday activities and consequently decrease the quality of life of those suffering from headache.

Keywords: Epidemiology; Headache; Quality of life; Adolescent

INTRODUÇÃO

Cefaleia é um fenômeno álgico que possui diversas etiologias e está entre as queixas mais comuns na adolescência.[1] Sua correta caracterização na população pediátrica é uma tarefa árdua, sobretudo pelos aspectos maturacionais, neurobiológicos e psicológicos envolvidos, que afetam profundamente sua expressão nesta faixa etária.[2]

As formas mais conhecidas de cefaleia crônica na população pediátrica são a migrânea e as cefaleias do tipo tensional.[3] Sua prevalência varia de acordo com o desenho do estudo, havendo em geral predomínio da migrânea.[4] De acordo com os dados da Organização Mundial da Saúde,[5] (OMS) a cefaleia representa um dos motivos mais frequentes de consultas médicas, constando-se a migrânea entre as vinte doenças mais incapacitantes.

Achados epidemiológico em adultos demonstram que a cefaleia, especialmente enxaqueca, pode influenciar negativamente na qualidade de vida do indivíduo.[6] Em contraste, poucos estudos têm investigado o geral impacto desta dor de cabeça na qualidade de vida em adolescentes.[7] Em estudo envolvendo nove mil crianças e adolescentes suecos, observou-se que aos 6 anos de idade, 39% delas referiram ao menos um episódio importante de cefaleia e, aos 15 anos, ao menos 70% também relataram o sintoma.[8] Prevalências próximas das encontradas em estudos recentes.[9-12]

Nesse sentido, esse estudo tem como objetivo analisar, através de uma revisão sistemática, a epidemiologia da cefaleia e sua associação com a qualidade de vida dos adolescentes. Tais resultados podem direcionar futuras intervenções que visem diminuir a incidência de cefaleia no público jovem.

MÉTODOS

Trata-se de uma revisão sistemática conduzida entre os meses de abril e maio de 2014 com objetivo de conduzir uma síntese de artigos que analisaram a epidemiologia da cefaleia e seus impactos na qualidade de vida dos adolescentes. A pesquisa foi realizada nas bases de dados eletrônicas Lilacs (Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde), Scielo (*Scientific Electronic Library Online*) e Medline/Pubmed (*National Library of Medicine National Institutes of Health*).

Inicialmente foi realizado a seleção dos descritores mediante a uma consulta ao DeCS (Descritores em Ciências da Saúde) e ao MeSH (*Medical Subject Headings*), sendo considerado os seguintes descritores na língua portuguesa e inglesa, respectivamente: "epidemiologia", "cefaleia", "qualidade de vida" e "adolescente" ("epidemiology", "headache, "quality of life", "adolescents") além do operador lógico "and" para combinação dos termos. Todos os processos de busca, seleção e avaliação de artigos foram realizados por pares, onde as publicações que preencheram os critérios de inclusão foram analisadas integralmente e independentemente por dois pesquisadores e, em seguida, foram comparados a fim de verificar a concordância entre os pares.

Para a inclusão do artigo, foram abordados os seguintes aspectos: artigos publicados nos idiomas inglês, português ou espanhol; conduzidos com adolescentes, referenciando em seu resumo a idade da amostra. O período de publicação dos estudos foi de 2009 a 2014. Foram excluídos os artigos de revisão, teses, dissertações e monografias, estudos repetidos e aqueles artigos que não avaliaram a cefaleia na qualidade de vida do adolescente.

O procedimento de localização e seleção dos artigos ocorreu em três estágios. No primeiro estágio, os artigos foram selecionados a partir da leitura dos seus títulos, no segundo após a leitura dos resumos e no terceiro estágio o texto completo foi acessado e avaliado. Os artigos que atendiam aos critérios de inclusão foram lidos na íntegra pelos dois avaliadores, observando ainda, se os artigos continham dimensionamento adequado da amostra.

RESULTADOS

Após a aplicação dos critérios de inclusão, foram detectados dez artigos publicados entre 2009 e 2014. A Figura 1 apresenta o percurso metodológico seguido para seleção dos estudos incluídos pesquisa.

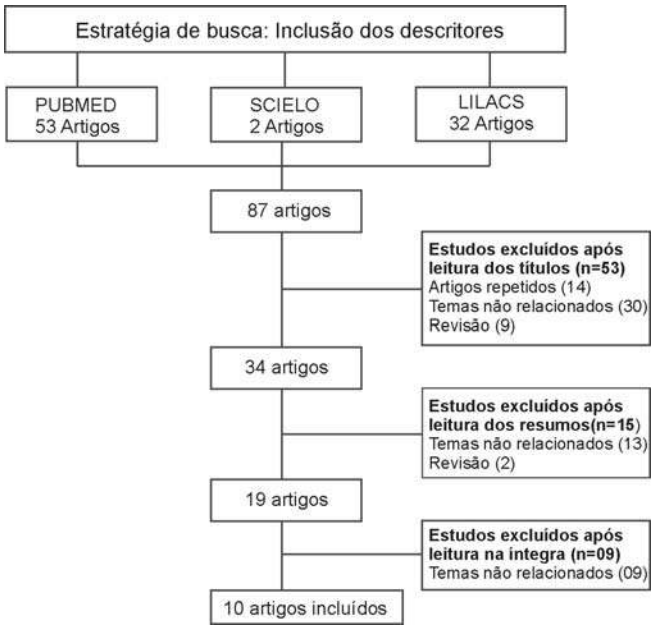


Figura 1. Fluxograma da seleção dos estudos incluídos na revisão.

Na Tabela 1 encontram-se dados dos estudos selecionados, tais como autor, ano de publicação, local do estudo, amostra, faixa etária, instrumentos utilizados, delineamento e principais resultados encontrados. Dos 10 estudos incluídos, apenas dois estudos avaliaram a cefaleia em crianças e adolescente abordando a idade de 7-14 anos[9] dando ênfase a adolescência inicial e 6-18 anos[10] apresentando dados da infância e adolescência. O tamanho da amostra dos estudos variou de 47[13] a 1.536[10] indivíduos. Todos artigos utilizaram questionário e apenas um usou além do questionário um diário para avaliar a cefaleia.[14] As prevalências de crises de cefaleia encontradas variaram de 19,5%[15] a 84%,[18] isso apontando os sintomas mensais. Quando avaliados no período semanal a taxa prevalente foi em média de 18%.[16] Todos os artigos incluíram adolescentes do sexo masculino e feminino, mas 40% apresentaram as prevalências de cefaleia estratificada por gênero.[9;16;18;19] Desses, apenas um estudo[13] não apresentou diferença significativa da cefaleia entre rapazes e moças e os demais estudos apontaram uma prevalência maior para o sexo feminino. Em relação ao delineamento do estudo, apenas uma pesquisa utilizou um desenho longitudinal.[14]

Tabela 1 - Características dos artigos relacionados a epidemiologia da cefaleia e sua associação com a qualidade de vida na adolescência no período de 2009 a 2014

Primeiro autor (Ano)	Local do Estudo	Amostra	Faixa Etária (anos)	Instrumentos utilizados	Delineamento	Prevalência de cefaleia
Kröner-Herwig [19]	Alemanha	1.185	11 a 14	Questionário	Transversal	67,8% da amostra tiveram um episódio de dor de cabeça em pelo menos 1 dia nos últimos 3 meses
Castro K [9]	Brasil	750	7 a 14	Questionário	Transversal	Presença de dor de cabeça entre 10 aos 14 anos, afetando 32,2% das meninas contra 23,3% dos meninos.
Claar RL [13]	USA	47	12 a 17	Questionário	Observacional	Todos os 47 adolescentes tinham dor de cabeça crônica e foram encaminhados a uma avaliação multidisciplinar.
Massey EK [16]	Holanda	1.202	12 a 17	Questionário	Transversal	40% e 18% dos jovens relataram dor de cabeça mensal e semanal, respectivamente.
Milde-Busch A [7]	Alemanha	1.047	13 a 17	Questionário	Transversal	Dor de cabeça pelo menos uma vez por mês foi relatada por 47,8% dos adolescentes.
Milde-Busch A [15]	Alemanha	1.136	13 a 17	Questionário	Transversal	Dor de cabeça pelo menos uma vez por mês foi relatada em 48% dos adolescentes.
Ofovwe GE [18]	Nigéria	679	11 a 18	Questionário	Descritivo Transversal	A prevalência geral de dor de cabeça foi de 19,5%.
Pogliane L [10]	Itália	1.536	6 a 18	Questionário	Transversal	12,7% dos indivíduos afetados por cefaleia primária foram representados pela idade média de 13,5 anos
Slater SK [14]	USA	169	10 a 17	Diário e Questionário	Longitudinal	A frequência média de dor de cabeça da amostra a seleção foi de 21,1 dores de cabeça por mês.
Tonini MC [11]	Itália	60	17 a 19	Questionário	Transversal	84% dos jovens relataram dor de cabeça recorrente durante os últimos 12 meses.

DISCUSSÃO

Através desta revisão foi possível identificar que: i) poucos estudos incluíram crianças em sua amostra; ii) a grande maioria dos estudos fez uso do questionário para avaliar a cefaleia; iii) há uma redução da qualidade de vida relacionada com a cefaleia; iv) são observadas maiores prevalências de cefaleia entre as moças; v) quando avaliadas as crises de cefaleias mensais, a prevalência de dor de cabeça pode chegar a 84% entre os jovens.

Dores de cabeça são muito frequentes na infância e adolescência, especialmente enxaquecas e cefaleia do tipo tensional, cuja prevalência é de, respectivamente, 8-10% e 15-20%.[11] As estimativas da prevalência de dor

de cabeça em crianças e adolescentes variam muito, dependendo dos métodos e critérios de diagnóstico aplicados.[9] Entretanto, poucos estudos[9,10] incluíram crianças em sua amostra, sendo essa uma lacuna a ser destacada tendo em vista que em crianças e adolescentes, a cefaleia causa um impacto substancial para a saúde física e mental, bem como para o desempenho escolar e qualidade de vida. Além disso, a cefaleia está associada com um número de comorbidades como a asma, alergias, distúrbios emocionais, problemas de comportamento, depressão e ansiedade.[18]

A maioria dos estudos fez o uso de questionários para detectar a prevalência de cefaleia, incluindo itens sobre dores de cabeça, aspectos da saúde e características pessoais.[19] Apenas um estudo[9] teve o questionário avaliado por um neurologista após sua aplicação, critérios definidos pelo *International Headache Society* (IHS, 2004). A utilização do diário foi observada em apenas um estudo,[14] que incluía itens que avaliam frequência, duração e intensidade da dor de cabeça, intensidade mensurada através de uma escala de classificação numérica de dor 0-10.

Alguns achados relataram uma redução da qualidade de vida relacionada com a dor de cabeça.[11,15] Os dados de uma pesquisa realizada por Massey et al.[16] mostraram que adolescentes com queixas de dores de cabeça semanal e mensal tiveram uma menor qualidade de vida, quando comparados àqueles que não tinham dor de cabeça, avaliando pontos como: autoaceitação, frustação escolar, autoculpa e sintomas depressivos. Milde-Busch et al.[7] concluiram que a dor de cabeça está associada com menores escores de qualidade de vida geral, de bem-estar físico e emocional, bem como dificuldades de interação relacionada à família e à escola, no qual esses pontos são dimensões que contribuem à baixa qualidade de vida geral em adolescentes.

De uma maneira geral observou-se maiores índices de cefaleia nos adolescentes do sexo feminino. Neste sentido, Castro et al.,[9] avaliando estudantes com idade entre 10 a 14 anos, encontraram prevalências maiores de cefaleia nas moças (32,2% vs. 23,3%). Observa-se, durante a puberdade, um aumento da prevalência da cefaleia entre as moças, o que sugere um papel dos hormônios sexuais femininos na expressão da dor de cabeça.[10] A associação entre as cefaleias e os níveis de hormônios sexuais femininos pode ser observada em decorrência das modificações dos níveis de estradiol serem determinantes para alguns distúrbios neurológicos, tal como a migrânea, já que ocorrem alterações de sintomas durante as diferentes fases do ciclo ovariano.[21] Além das alterações hormonais, essa maior prevalência entre as moças pode estar relacionada aos aspectos emocionais.[15]

Quando avaliadas as crises de cefaleias mensais, a prevalência de dor de cabeça pode chegar a 84% entre os jovens.[11] O impacto negativo sobre a qualidade de vida de indivíduos com crises de enxaqueca e dor de cabeça é relatado também no estudo de Ofovwe et al.,[18] onde a maioria dos alunos é incapaz de se envolver em atividades de lazer ao ar livre e observa-se um aumento do absentismo à escola. A incapacidade funcional em crianças e adolescentes com cefaleias recorrentes também tem sido mostrado como um fator de risco para psiquiatria com condições tais como depressão, comorbidades, sintomas psiquiátricos e podem ter implicações para o tratamento multidisciplinar da cefaleia.[14]

Ressalta-se, através da presente revisão, que existe a necessidade de realização de pesquisas envolvendo crianças e com um desenho longitudinal, minimizando assim os possíveis erros de causalidade reversa e avaliando a causa efeito dos distintos fatores relacionados à cefaleia. Além disso, foi observado que poucos estudos têm o diagnóstico de cefaleia ratificado por um neurologista, ponto que aumentaria a fidedignidade de tal diagnóstico. Sendo assim, destaca-se a importância de mais estudos que aprofundem a temática, uma vez que a cefaleia na adolescência é um quesito alarmante para o desenvolvimento de alguns problemas de saúde, assim como para a diminuição da qualidade de vida, principalmente em adolescentes.

CONCLUSÃO

Conclui-se que a cefaleia atinge fortemente os adolescentes, podendo causar um impacto substancial para a saúde física e mental, principalmente no sexo feminino. Foi observada uma escassez de pesquisas longitudinais e estudos envolvendo crianças com cefaleia. Além disso, a cefaleia relacionou-se com distúrbios emocionais, problemas de comportamento, depressão, ansiedade e dificuldades de interação relacionada à família e à escola, podendo ocasionar a incapacidade de se envolver em atividades de lazer e um aumento do absentismo à escola.

REFERÊNCIAS

1. Gejer D, Roque, MCR. Cefaleia na adolescência. In. Hebiatria: Medicina da adolescência. Crespin, J. Reato, LFN. São Paulo: 2007; Roca.
2. Siqueira, LEM. Cefaleias na infância e adolescência. Pediatria Moderna (2011)- Vol. XLVII - N° 1 - Janeiro/Fevereiro.
3. Subcomitê de Classificação das Cefaleias da Sociedade Internacional de Cefaleia. Classificação internacional das cefaleias - segunda edição (revista e ampliada) Trad. Sociedade Brasileira de Cefaleia. São Paulo: Alaúde Editorial Ltda; 2006.
4. Hershey AD, Winner P, Kabbouche MA, Powers SW. Headaches. Curr Opin Pediatr; 2007 Dec; 19(6):663-9.
5. Atlas of Headache Disorders and Resources in the World 2011.Geneva: WHO.
6. Duru G, Auray JP, Gaudin AF, et al. Impact of headache on quality of life in a general population survey in France (GRIM2000 Study). Headache. 2004;44(6):571-80.
7. Milde-Busch A, Heinrich S, Thomas S, Kühnlein A, Radon K, Straube A,von Kries R. Quality of life in adolescents with headache: results from a population-based survey. Cephalalgia. 2010; 30(6):713-21
8. Bille BS. Migraine in school children. A study of the incidence and short-term prognosis, and a clinical, psychological and electroencephalographic comparison between children with migraine and matched controls.. Acta Paediatr Suppl.1962;136: 1-151.
9. Castro K, Rockett FC, Billo M, Oliveira GT, Klein LS, Parizotti, CS, Perry IDS. Estilo de vida, calidad de vida, estado nutricional y dolor de cabeza en edad escolar. Nutr Hosp. 2013;28(5): 1546-51.
10. Pogliani L, Spiri D, Penagini F, Nello FDi, Duca P, Zuccotti GV. Headache in children and adolescents aged 6-18 years in Northern Italy: Prevalence and risk factors. Eur J Paediatr Neurol. 2011;15(3):234-40.
11. Tonini MC, Frediani F. Headache at high school: Clinical characteristics and impact. Neurol Sci. 2012 May;33 Suppl 1:S185-7.
12. Brna P, Gordon K, Dooley J. Canadian adolescents with migraine: Impaired health-related quality of life. J Child Neurol. 2008 Jan;23(1):39-43.
13. Claar RL, Kaczynski KJ, Minster A, McDonald-Nolan L, LeBel AA School functioning and chronic tension headaches in adolescents: improvement only after multidisciplinary evaluation. J Child Neurol. 2013 Jun;28(6):719-24.
14. Slater SK, Kashikar-Zuck SM, Allen JR, LeCates SL, Kabbouche MA, O'Brien HL, Powers SW. Psychiatric comorbidity in pediatric chronic daily headache. Cephalalgia. 2012; 32(15): 1116-22.
15. Milde-Busch A, Boneberger A, Heinrich S, Thomas S, Kühnlein, A, Radon K, Von Kries R. Higher prevalence of psycho-pathological symptoms in adolescents with headache. A population-based cross-sectional study. Headache. 2010; 50(5):738-48.
16. Massey EK, Garnefski N, Gebhardt WA Goal frustration, coping and well-being in the context of adolescent headache: A self-regulation approach. Eur J Pain. 2009 Oct;13(9):977-84.
17. Wöber-Bingöl C. Epidemiology of migraine and headache in children and adolescents. Curr Pain Headache Rep. 2013 Jun;17(6):341.
18. Ofovwe GE, Ofili AN. Prevalence and impact of headache and migraine among secondary school students in Nigeria. Headache. 2010; 50(10):1570-5.
19. Kröner-Herwig B, Heinrich M, Vath N. The assessment of disability in children and adolescents with headache: Adopting PedMIDAS in an epidemiological study. Eur J Pain. 2010;14(9): 951-8.
20. IHS. International Headache Society. The International Classification of Headache Disorders. Cephalalgia. 2004; 24 (Suppl.1): 1-160.
21. Scharfman HE, MacLusky NJ. Estrogen-growth factor interactions and their contribuitions to neurological disorders. Headache. 2008;48(2): 77-89.

Correspondência
Bruno Rafael
Rua Manoel Claudino, 206 – Santa Rosa
55028-030 – Caruaru, PE, Brasil
Tel: 55 81 9824 2819
brunorafael45@hotmail.com

Recebido: 29 de novembro 2014
Aceito: 19 de dezembro 2014

Caricatura e cefaleia

Caricature and headache

Daniella Araújo de Oliveira[1], Louana Cassiano da Silva[2], Dayzene Freitas da Silva[1], Gabriela Almeida da Silva[1], Mariana Luiza da Silva Queiroz[1], Marcos Antônio de Oliveira Filho[2], Rafael Costa[2], Marcelo Moraes Valença[2]

Departamentos de Fisioterapia[1] e Neuropsiquiatria[2], Universidade Federal de Pernambuco, Cidade Universitária, Recife, PE, Brasil

Oliveira DA, Silva LC, Silva DF, Silva GA, Queiroz ML, Oliveira Filho MA, et al. Caricatura e cefaleia. Headache Medicine. 2015;6(1):24-6

RESUMO

Os autores comentam sobre o uso de caricatura para representar uma pessoa sofrendo de cefaleia e publicam uma caricatura realizada por um artista de praça da cidade de Goiânia, Goiás, representando uma mulher jovem com enxaqueca.

Palavras-chave: Migrânea; Arte; Cefaleia; Caricatura

ABSTRACT

The authors comment on the use of caricature to represent a migraine sufferer and show a caricature of a woman with migraine drawn by an artist from Goiânia, Goias State, Brazil.

Keywords: Migraine; Art; Headache; Caricature

INTRODUÇÃO

Caricatura é uma forma de arte onde se preconiza o exagero dos traços de um desenho com finalidade de acentuar aspectos importantes da gravura. "Caricare" em italiano significa "carregar", "acentuar", no sentido de exagerar, aumentar algo em proporção, ou seja, é o desenho de uma personagem ou situação sociopolítica, acentuado suas características, circunstâncias, gestos, hábitos e vícios, de forma geralmente humorística.[1] O termo foi utilizado pela primeira vez em 1646 para designar desenhos satíricos de Agostino Carracci que retratava personagens exóticos de Bolonha.[1,2]

Relatos especulam que a caricatura já era utilizada por povos antigos como os egípcios, gregos e romanos.[2] Tais evidências têm sido encontradas em pinturas de vasos gregos, afrescos romanos em Pompéia e Herculano e em um papiro, no museu de Turim, que retrata o faraó Ramsés II com orelhas de burro. A primeira caricatura reconhecida como arte independente, hoje no museu de Estocolmo, data de 1600 e foi feita por Annibale Carracci, retratando um casal de cantores italianos.[2] (Figura 1).



Figura 1. Desenho de Annibale Carracci retratando um casal de cantores italianos em 1600.

De simples divertimento à importante atividade artística a caricatura influenciou e foi cultivada por grandes artistas como Bosch, Quentin Metsys, Leonardo da Vinci, Arcimboldo, Jacques Callot, Goya, Ensor e George Grosz.[2]

No Brasil, apesar de Antônio Francisco Lisboa, famoso escultor e arquiteto mineiro do século XVIII, mais conhecido como Aleijadinho, ser citado como o primeiro a utilizar a caricatura em uma escultura de São Jorge com o dragão, retratando os traços do coronel José Romão, pessoa com a qual tinha inimizade; o reconhecido iniciador da caricatura no Brasil foi Manuel de Araújo Porto Alegre que publicou, anonimamente, no *Jornal do Commercio* em 14 de dezembro 1837, uma sátira ao jornalista Justiniano José da Rocha, seu inimigo.[2]

Em várias partes do mundo, as caricaturas são utilizadas para expressar críticas sociais e sátiras políticas com objetivo de levar ao público seus aspectos mais cômicos, polêmicos ou agressivos.[3] Destacam-se nesse aspecto o pintor Francisco de Goya, na Espanha, em "Os Caprichos de Goya", que é uma série de 80 gravuras que representa uma sátira da sociedade espanhola de final do século XVIII, sobretudo da nobreza e do clero[4] (Figura 2); e no Brasil o pernambucano, nascido em Recife, Péricles de Andrade Maranhão com o personagem "O amigo da Onça"[2] (Figura 3).

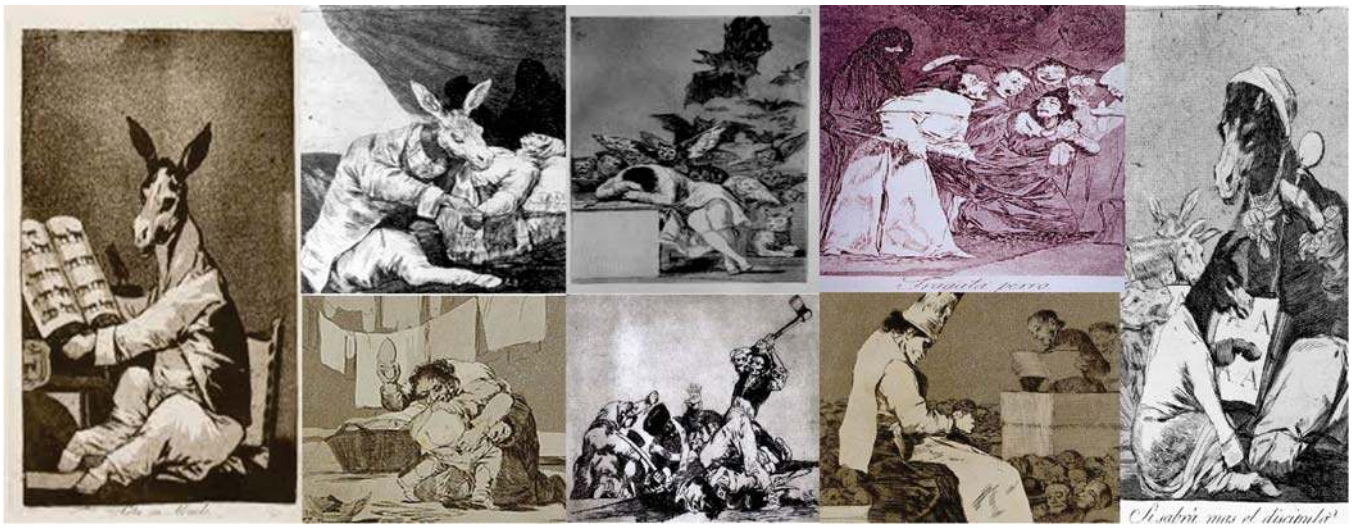


Figura 2. Oitos imagens da série de 80 gravuras de "Os Caprichos de Goya" - caricaturas do pintor espanhol Francisco de Goya. Nestas gravuras o artista combinava o ridículo, a extravagância e a fantasia, criticando os vícios e erros da sociedade espanhola da época.



Figura 3. Personagem do artista Péricles de Andrade Maranhão. Sempre satírico, irônico e crítico, o personagem "O amigo da onça" aparecia desmascarando seus interlocutores ou colocando-os em situações embaraçosas.

Além do conteúdo sociopolítico, a caricatura dá ênfase a expressões e sentimentos exacerbados, usando formas modificadas do corpo humano, principalmente do rosto, bem como de animais, sempre com intuito de impressionar ou influenciar o grande público.[5]

Em 2013, durante o XXVII Congresso Brasileiro de Cefaleia, realizado em Goiás, foi solicitado a um caricaturista encontrado em uma das praças de Goiânia, que desenhasse uma pessoa com crise de cefaleia (Figura 4). A caricatura mostra essa impressão da dor, embora o artista houvesse afirmado que nunca havia sentido dor de cabeça. O que chama atenção da imagem é a face de sofrimento, comum em pacientes com crises de forte intensidade, como ocorre na migrânea, as estrelas e raios podem ser interpretadas como dor unilateral, pulsátil e com possível aura visual. Os olhos semifechados podem indicar uma possível fotofobia.



Figura 4. Caricatura representando uma mulher com cefaleia. Curiosamente, a caricatura lembra uma das pessoas presentes no momento que o artista realizava seu trabalho, a Louana Cassiano da Silva, com exceção do cabelo louro. Contudo, não sabemos se esse fato é verídico. Apenas que ela sofre muito com suas crises de enxaqueca. Imagem do artista T. Oliveira, em Goiás, 2013.

Neste artigo, os autores buscaram revisar a utilização da caricatura como forma de atividade artística, ao longo da história, para destacar situações cotidianas. As caricaturas são amplamente utilizadas como sátira política e crítica social, sendo divulgadas em jornais, revistas e manifestos. Além disso, elas podem ser utilizadas como meio de entretenimento, por alguns profissionais, que realizam a caricatura de determinada pessoa ou situação momentâneas, exagerando certos aspectos relevantes com intenção de captar detalhes da personalidade ou impressões de sentimentos.

Hoje podemos encontrar na internet muitos exemplos de caricaturas representando um o sofrimento de uma pessoa com cefaleia.

REFERÊNCIAS

1. Wikipédia. Caricatura [acesso em 28 fev 2015]. Disponível em: http://pt.wikipedia.org/wiki/Caricatura
2. Portal Endiv - uma janela para o mundo. Caricatura - história e características [acesso em 28 fev 2015]. Disponível em: http://emdiv.com.br/arte/enciclopediadaarte/685-caricatura-historia-e-caracteristicas.html
3. Siqueri MS. Caricatura política e a produção de discursos derrisórios. Cuiabá. Dissertação [Mestrado em Estudos de Linguagem] - Universidade Federal de Mato Grosso; 2006.
4. Wikipédia. Los caprichos [acesso em 28 fev 2015]. Disponível em: http://pt.wikipedia.org/wiki/Los_caprichos
5. Mendes AIF. Caricatura e reconhecimento de faces. Ribeirão Preto. Tese [Doutorado em Ciências, Área Psicobiologia] - Universidade de São Paulo; 2007.

Correspondência
Daniella Araújo de Oliveira
Av. Jorn. Anibal Fernandes, s/n, Cidade Universitária
50740-560 - Recife, PE, Brasil
Fone: (55-81) 21268937, Fax (55-81)21268491
E-mail: sabino_daniella@ig.com.br

Recebido: 3 outubro 2014
Aceito: 2 dezembro 2014