

## A ABORDAGEM DA CEFALEIA SECUNDÁRIA AO ABUSO DE ANALGÉSICOS

Wendell Dantas Palmeira<sup>1</sup>; Lais Cristine Santiago Silva<sup>2</sup>; Larissa Maria Figueiredo Teixeira<sup>3</sup>; Michael Kevin Nascimento Becker<sup>4</sup>; Ezymar Gomes Cayana<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Discente do curso de Medicina da Universidade Federal de Campina Grande (UFCG); e-mail: wendellwdp@gmail.com

<sup>2</sup>Discente do curso de Medicina da Universidade Federal de Campina Grande (UFCG); e-mail: llaiscsantiago@gmail.com

<sup>3</sup>Discente do curso de Medicina da Universidade Federal de Campina Grande (UFCG); e-mail: larissamft2@gmail.com

<sup>4</sup>Discente do curso de Medicina da Universidade Federal de Campina Grande (UFCG); e-mail: michaelkevinb@gmail.com

<sup>5</sup>Professor Doutor da Universidade Federal de Campina Grande (UFCG); e-mail: egcayana@gmail.com

**Resumo:** A cefaleia por abuso de medicações (CAM) é uma enfermidade crônica por uso excessivo de medicações para tratamento de uma cefaleia primária. Devido aos seus altos custos socioeconômicos e potencial de morbidade, necessita de diagnóstico preciso, rápido e intervenção individualizada. Através deste trabalho, objetivou-se apresentar uma revisão da literatura sobre a abordagem de pacientes que sofrem de cefaleia secundária ao abuso de medicações, com maior foco no uso excessivo de analgésicos. Para isso, foi realizada uma pesquisa na base de dados na PubMed, sendo utilizados os descritores: “medication overuse headache”, “analgesics” e “treatment”. Foi visto que qualquer medicação sintomática usada para tratamento agudo de cefaleias pode induzir CAM. Os opióides, analgésicos mistos contendo butalbital, triptanos, derivados de tartarato de ergotamina, analgésicos simples e antiinflamatórios não esteroidais são os principais indutores. A retirada da medicação abusada é considerada a melhor maneira de tratamento para a CAM, embora possa resultar em sintomas de abstinência como piora da cefaleia, taquicardia, náusea, vômito, hipotensão arterial, insônia e ansiedade. Concluiu-se, portanto, que o manejo do paciente com CAM deve incluir educação do paciente sobre a natureza da doença, fatores de risco, consequências do uso excessivo de tais medicações e opções de tratamento; retirada da medicação abusada, instituindo medicação de resgate para os sintomas de abstinência, seja em ambiente ambulatorial ou hospitalar; instituição de profilaxia da cefaleia de retirada em casos selecionados; e abordagem multimodal, incluindo apoio psicológico e adoção de estilos de vida saudáveis.

**Palavras-chave:** cefaleia secundária, abuso de medicamentos, analgésicos, tratamento.

### Introdução

A cefaleia por abuso de medicações (CAM) é definida, pela Classificação Internacional de Cefaleias 3ª edição (International Classification Headache Disorders, 3rd edition - ICHD-3), como uma cefaleia crônica, ou seja, que ocorre por pelo menos 15 dias por mês, em um paciente com uma cefaleia primária preexistente e que se desenvolveu em consequência do uso excessivo de medicações (por pelo menos 15 dias por mês no caso de analgésicos não opioides) para tratamento agudo das crises durante mais de 3 meses (Tabela 1). A CAM, na maioria das vezes, regride quando se cessa o abuso das medicações e, principalmente, quando é feita uma educação adequada do paciente previamente à essa retirada. Um dos principais subtipos de CAM é a

cefaleia por abuso de analgésicos não opióides, sendo mais comum o uso de paracetamol, dipirona e anti-inflamatórios não esteroidais.

Desde a década de 1950 é sabido que o uso excessivo de medicações para tratamento sintomático das crises pode causar piora da cefaleia e que sua retirada restaura o padrão prévio da cefaleia (Peters, 1950), no entanto, com a facilidade de acesso aos analgésicos, a CAM tem se tornado mais frequente e já responde por mais da metade dos casos de cefaleia crônica (Rausa et al, 2016). A prevalência de CAM corresponde a cerca de 1 a 2% da população geral (Stovner et al, 2007), sendo maior em mulheres, cerca de 2,6%, subindo para 5% após a quinta década de vida; e menor em homens, 0,19% (Pascual, 2001, apud Saper, 2013). É um distúrbio que tem se mostrado oneroso, com um custo pessoal estimado em 3561 euros por ano (cerca de 15 mil reais), sendo três vezes mais custosa que a migrânea e mais de dez vezes mais custosa que a cefaleia tensional (Linde et al, 2012).

A história natural da CAM costuma ser de um paciente cuja cefaleia primária se tornou crônica e que, associada ao abuso de medicações para tratamento agudo das crises, agravou-se com um novo tipo de cefaleia ou uma piora significativa da preexistente. As cefaleias primárias que frequentemente complicam com CAM são migrânea, cefaleia tensional ou ambas.

As principais classes de drogas que causam CAM são opióides, analgésicos mistos contendo butalbital, triptanos, derivados de tartarato de ergotamina, analgésicos simples (exceto para aspirina simples), bem como os anti-inflamatórios não esteroidais. Para o tratamento do CAM, é imprescindível a descontinuação do(s) medicamento(s) ofensivo(s). Concomitantemente, é necessário tratamento agudo da abstinência e seus sintomas, bem como o tratamento preventivo, para casos selecionados, de um possível agravamento da dor. A implementação de programas educacionais e comportamentais para prevenir a reincidência é também indispensável (Saper et al, 2013).

Diante disto, o objetivo deste trabalho é analisar, através de uma revisão da literatura, como deve ser feita a abordagem de pacientes que sofrem de cefaleia secundária ao abuso de medicações, com maior foco no uso excessivo de analgésicos, visto que a CAM é altamente prevalente na população geral, além de ser custosa.

(Tabela 1)

Critérios diagnósticos para Cefaleia por Abuso de Medicamentos (CAM):

- A. Cefaleia presente em  $\geq 15$  dias/mês em paciente com cefaleia preexistente;
- B. Uso regular de medicamentos para tratamento agudo das crises durante mais de 3 meses:
  - 1. Ergotamina, triptanos, opioides ou medicamentos analgésicos combinados em  $\geq 10$  dias/mês, regularmente, por  $> 3$  meses
  - 2. Analgésicos não opioides (incluindo paracetamol, dipirona e AINEs) em  $\geq 15$  dias/mês, regularmente, por  $> 3$  meses, sem o uso excessivo de qualquer classe única sozinho
- C. Não é melhor explicada por outro diagnóstico da ICHD-3.

## Metodologia

Pesquisou-se publicações na base de dados PubMed, utilizando-se os seguintes descritores indexados ao DeCS (Descritores em Ciências da Saúde): medication overuse headache, analgesics e treatment, resultando, então, em 864 trabalhos. Foram filtrados artigos publicados nos últimos cinco anos e realizados em humanos, restando, desta forma, 164 estudos. Os estudos foram pré-selecionados, de acordo com o tema a ser abordado na revisão e excluindo-se os trabalhos publicados em outros idiomas além do inglês, após leitura do título e resumo por 2 dos autores, de forma independente, sendo selecionados os trabalhos escolhidos por ambos os autores. Desta forma, 11 publicações compuseram a presente revisão (Fluxograma 1).

## Resultados e Discussão

Os mecanismos fisiopatológicos da CAM ainda não foram completamente elucidados. A CAM apenas se desenvolve em indivíduos que já sofrem de alguma cefaleia, sobretudo da migrânea (também conhecida como enxaqueca). Não aparece quando os analgésicos são usados em excesso em outras condições crônicas, como artrite (Bahra, 2003, apud Ferrari, 2015). É importante a contribuição da sensibilização central no mecanismo da CAM, visto que, em humanos, a exposição crônica a analgésicos pode levar à regulação negativa de receptores serotoninérgicos e modificações nas vias inibidoras centrais, o que parece causar alterações na atividade antinociceptiva, cefaleia

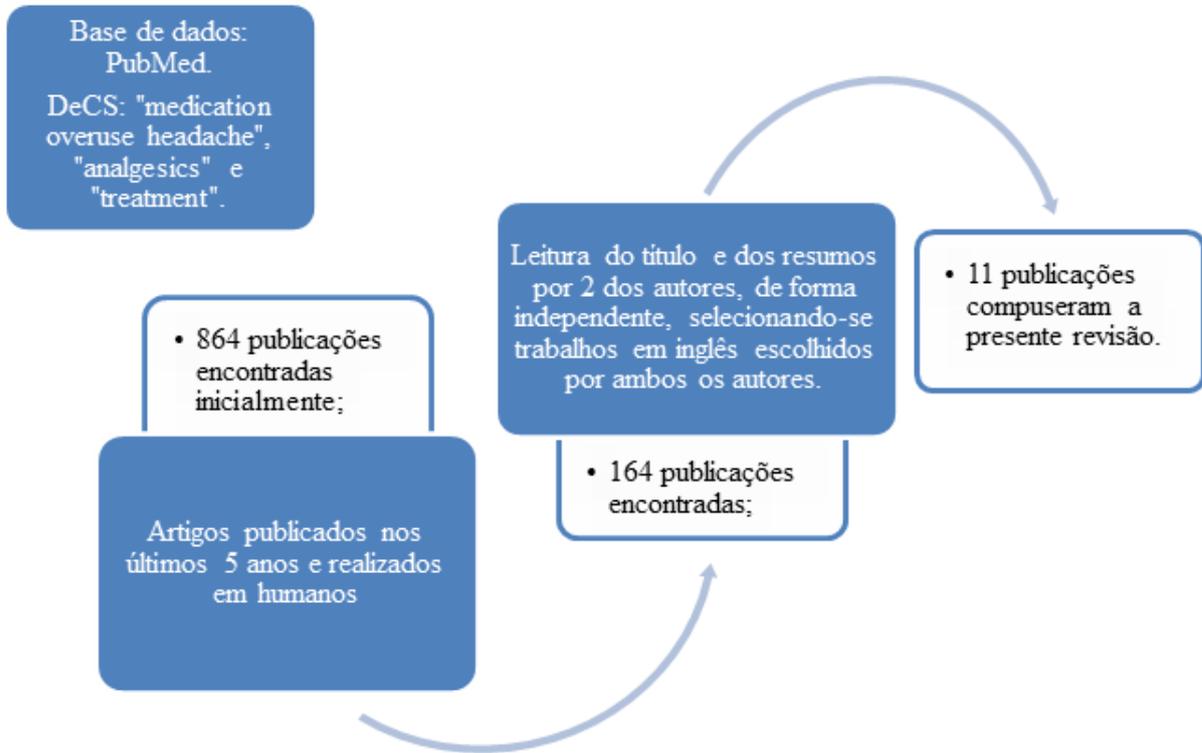
(83) 3322.3222

[contato@conbracis.com.br](mailto:contato@conbracis.com.br)

[www.conbracis.com.br](http://www.conbracis.com.br)

constante e persistente (Felice, 2011, apud Ferrari, 2015). Além disso, foi sugerido que a CAM é uma doença com importante componente biocomportamental (Saper, 2005, apud Ferrari, 2015), fato corroborado pelos altos níveis de distúrbios psiquiátricos associados a esta enfermidade (Ferrari et al, 2015).

(Fluxograma 1)



O processo de instalação começa normalmente com o uso aumentado e frequente de medicamentos para tratamento agudo, principalmente analgésicos de formulação mista, tartarato de ergotamina, ou os triptanos (Bigal, 2008, apud Saper, 2013). O uso ocorre mais de 2 a 3 dias por semana, semana após semana e mês após mês, durante meses. O uso excessivo de acetaminofeno puro (ou paracetamol) também poderá provocar a condição (Kudrow, 1982, apud Saper, 2013). Com o passar do tempo, as cefaleias aumentam sua frequência e se tornam refratárias às outras medicações, exceto à medicação em abuso (Saper et al, 2013).

Os analgésicos, as ergotaminas, os opioides e os triptanos são as medicações mais usadas para tratar manifestações agudas de migrânea. No entanto, aqueles pacientes que fazem uso de analgésicos e opioides no tratamento agudo de enxaqueca são associados a um maior risco de desenvolvimento de CAM em comparação com outros tratamentos (Thorlund et al, 2016).

No entanto, é sabido que qualquer medicação sintomática usada para tratamento agudo induz CAM, se tomada com muita frequência,

regularmente ou por longos períodos de tempo. As propriedades farmacológicas dos vários medicamentos são importantes para determinar o grau de risco de induzir CAM, a frequência, a velocidade do desenvolvimento deste distúrbio, o resultado do tratamento, e a tendência a recidivas. Os mais arriscados analgésicos são aqueles que contêm substâncias psicoativas, tais como opioides e butalbital. O uso excessivo dessas substâncias pode induzir tolerância (e, portanto, a necessidade de aumentar os defeitos para obter o mesmo efeito), dependência e síndrome de abstinência à descontinuação, que piora o resultado do tratamento de retirada (Ferrari et al, 2015).

Segundo Bigal et al. (2008, apud Saper, 2013), as combinações com butalbital podem causar CAM se utilizado apenas 5 ou mais dias por mês. Da mesma forma, os opioides, se feita 8 dias ou mais por mês, e triptanos se tomados por 10 ou mais dias ao mês. Os medicamentos anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs), se usados por 5 ou menos dias ao mês pode ser protetora contra a CAM, mas pode causar CAM quando tomados por 10 ou mais dias ao mês (Saper et al, 2013).

A prevenção do CAM começa quando se prescreve o primeiro tratamento para cefaleia aguda. Antes de iniciar o tratamento, os médicos devem estabelecer limites estritos para os medicamentos de resgate, calcular cuidadosamente e reconciliar a quantidade de medicamento administrada, a frequência de uso aprovada e o momento da próxima visita (Saper et al, 2013).

Uma ferramenta de avaliação que identifica riscos de dependência, como a Escala de Gravidade de Dependência (SDS), pode prever com precisão a presença de uso excessivo de medicação em pacientes com cefaleia. Solicitar que os pacientes assinem um contrato abrangente bem planejado concordando em, entre outros requisitos, receber apenas uma fonte desses medicamentos ou de medicamentos semelhantes é sensato. Os perfis comportamentais devem ser considerados no início do tratamento, assim como outras fontes de drogas (de médicos, internet, etc.). A comunicação com outros médicos que tratam o paciente deve ser rotineira, e o uso de programas de monitoramento de medicamentos para garantir que o polifarmácia não esteja ocorrendo é altamente recomendado ao usar substâncias controladas. O uso de avaliações do perfil de risco antes de prescrever certos medicamentos, particularmente aqueles que provavelmente serão usados em excesso, é sábio. A presença ou história de ansiedade, uso obsessivo de drogas, doença viciante ou polifarmácia são sinais de alerta e devem influenciar os padrões de prescrição médica (Saper et al, 2013).

Quanto ao tratamento propriamente dito da CAM, seu objetivo visa reduzir a frequência, intensidade e influência incapacitante da cefaleia, bem como o risco para o indivíduo de uso excessivo de medicamentos potencialmente perigosos ou produtores de dependência (Saper et al, 2013).

Dessa forma, a retirada da medicação abusada é considerada a melhor maneira de tratamento para a CAM, embora a retirada da medicação possa resultar em uma série de sintomas de abstinência como: piora da cefaleia, taquicardia, náusea, vômito, hipotensão arterial, insônia e ansiedade (Cevoli et. al, 2017).

Não há evidências sobre diferenças na retirada abrupta ou gradual, mas é geralmente aceito que triptanos, ergots, analgésicos combinados ou simples e AINEs podem ser retirados abruptamente pois não geram sintomas intensos de abstinência. Após a retirada, a frequência da cefaleia diminui em cerca de 4 a 10 semanas, com uma piora da cefaleia em 1 a 2 semanas após a retirada que tende a diminuir gradativamente com o tempo (Munksgaard, 2014).

A piora da cefaleia (“cefaleia de retirada”) é frequente nos consumidores de derivados da ergotamina. Sua duração é, em média, menor com triptanos (4,1 dias) que com derivados da ergotamina (6,7 dias) e se comparada a combinações de analgésicos contendo codeína, butalbital e cafeína (9,5 dias). Muitas vezes, é descrita como a pior dor de cabeça que o paciente já teve (Ferrari et al, 2015).

A curto prazo, a intervenção de retirada tem bons resultados. Apenas uma minoria de aproximadamente (25%) não melhora. A maioria das recaídas ocorre no primeiro ano após a descontinuação. Em um estudo prospectivo incluindo 96 pacientes, as recidivas após 6 meses, 1 ano e 4 anos ocorreram, respectivamente, em 31%, 41% e 45% dos pacientes. As recaídas são mais altas em pacientes que usam excessivamente combinações analgésicas contendo substâncias psicoativas e ergotamina e menor em indivíduos que só usam triptanos em excesso (Ferrari et al, 2015).

Kristoffersen et. al (2015), em seu ensaio clínico randomizado, mostrou que a educação do paciente, explicando o porquê e como reduzir o uso das medicações e evidenciando a relação entre abuso de medicações e cefaleia crônica, foi significativamente melhor que a retirada da medicação sem o provimento de informações adequadas ao paciente. Foi evidenciado que a frequência de cefaleias e de uso de medicação de resgate após a abstinência da medicação foi menor em 7,3 dias por mês e em 7,9 dias por mês, respectivamente, no grupo de pacientes que foi adequadamente educado quando comparado ao outro grupo. Esse mesmo estudo mostrou que

metade dos pacientes do grupo que foi adequadamente educado reverteu a cefaleia crônica para episódica. Além disso, quando completado o período de 3 meses de seguimento, 67% dos pacientes que foram educados não preenchem mais critério para CAM, enquanto que apenas 3% do outro grupo havia deixado de ser englobado em CAM, o que deixa claro a importância de se prover informações e explicações suficientes ao paciente sobre a abordagem de sua doença. Munksgaard et al (2014), em sua revisão, corrobora o que foi afirmado por Kristoffersen et al (2015), ao evidenciar a superioridade no tratamento profilático juntamente com educação do paciente quando comparado à profilaxia sozinha.

O estudo de Munksgaard et. al (2014) evidenciou como fatores de risco para CAM: baixo nível socioeconômico, sexo feminino (proporção de incidência de 1 homem para 3,5 mulheres) e distúrbios psiquiátricos associados como depressão, transtorno obsessivo compulsivo e ansiedade. Além disso, foram vistos como preditores de falha terapêutica: duração de CAM a mais de 1 ano, abuso de opioides ou mais de 1 medicação, principalmente contendo barbitúricos (Saper, 2013), coexistência de desordens psiquiátricas e história de tentativa prévia de tratamento sem sucesso. Desta forma, foi proposta a divisão diagnóstica dos pacientes em CAM simples (ou CAM tipo 1) e CAM complicada (ou CAM tipo 2) a depender da presença de tais preditores.

A CAM 1 ou simples reflete pacientes em uso excessivo de analgésicos simples, triptanos e derivados da ergotamina na ausência de distúrbios comportamentais ou emocionais, enquanto a CAM 2 ou complicada engloba pacientes que se encaixam nos preditores da falha terapêuticos propostos. A diferenciação em subtipos diagnóstico é importante para a avaliação da abordagem terapêutica, já que os pacientes em CAM simples podem ter sua medicação descontinuada em um ambiente de atendimento ambulatorial. Além disso, os pacientes do tipo I, por definição, provavelmente terão a estrutura emocional para tolerar o processo de abstinência. As dores de cabeça frequentemente melhorarão logo após a interrupção, ocasionalmente, mesmo sem a instituição de medicação profilática. Um programa bem planejado de medicamentos de resgate, incluindo antieméticos e sedativos, deve ser disponibilizado ao paciente. Já os pacientes incluídos em CAM complicada estão em uso de medicamentos que são mais difíceis de descontinuar, sendo, portanto, mais propensos a apresentar eventos clínicos relacionados à abstinência. Estes são os pacientes que mais se beneficiam da instituição da terapia profilática no momento da descontinuação medicamentosa. Sua abordagem terapêutica, conseqüentemente, muitas vezes deve ser feita em ambiente hospitalar devido à probabilidade de dor

excessiva, bem como distúrbios do sono e outras sequelas da abstinência. Ajustes diários do medicamento para controle da dor, suporte de enfermagem 24 horas, reposição de fluidos e sedação são geralmente necessários. (Saper, 2013).

No estudo de Lake et al. (2009, apud Saper, 2013), que analisou retrospectivamente 267 pacientes em seu programa de internação durante um período de 6 meses; 59% dos pacientes tinham CAM, 48% destes eram secundários a opioides, 16% tinham CAM secundária a triptanos e 10% a analgésicos contendo butalbital. Os diagnósticos psiquiátricos incluíram cefaleias relacionadas ao estresse em 82%, transtorno de humor em 70%, transtornos de ansiedade em 49% e transtornos de personalidade em 26%. 78% dos pacientes tiveram moderada a significativa redução da dor com melhora comparável no humor, função e comportamento após um tempo médio de permanência de 13 dias (Saper. et al, 2013).

Portanto, é importante ressaltar que o tratamento da CAM não apenas reduz a frequência das cefaleias, reduzindo também a incapacidade e os transtornos de ansiedade e depressão relacionados à CAM. O estudo de Bendsten et. al (2014) mostrou que, além da redução de 58% na frequência de cefaleias, há uma redução do escore de MIDAS (Escala de Incapacidade da Enxaqueca) em 57%, redução no número de pacientes que se classificam como depressivos e ansiosos em 50,7% e 27,1%, respectivamente após 6 meses de seguimento, deixando claro a importância do tratamento da CAM na redução das comorbidades psiquiátricas associadas.

Quanto à terapia preventiva medicamentosa, algumas considerações devem ser feitas. Em seu estudo, Fan et. al (2014) demonstrou que o tratamento profilático com dose baixa de amitriptilina (até 50 mg/dia), desde o início da desintoxicação abrupta, foi bem tolerada e mostrou benefícios significativos para a redução secundária da dor de cabeça. Dessa forma, o estudo sugere que esta pode ser considerada uma escolha terapêutica para pacientes com CAM. Os pacientes tiveram uma redução significativa na frequência de cefaléia e medicação durante os primeiros 3 meses, e a melhora foi continuada durante todo o período de acompanhamento. No final do seguimento de 1 ano, 58% dos pacientes eram respondedores; 73% permaneceram curados do CAM; 64% não tinham mais cefaleia crônica e 27% recaíram no CAM. Vale ressaltar que as evidências também apontam benefícios no uso do topiramato e da toxina onabotulínica A no tratamento profilático de cefaleias diárias crônicas por ingestão excessiva de medicamentos (Fan et al, 2014).

Os dados obtidos pelo estudo de Grazzi et. al (2015) sugerem que uma estratégia de abordagem multidisciplinar parece ser uma boa opção

para gerenciar pacientes com migrânea por abuso de medicamentos, a despeito do tratamento farmacológico isolado. Assim, o tratamento farmacológico para profilaxia de migrânea, juntamente um cronograma de atividade física (pelo menos 45 min de exercício aeróbico, duas vezes por semana) e cognitivo comportamental abordagem (6 sessões de treinamento de relaxamento visando alívio para o stress do dia a dia, duas vezes por mês) resultou em uma melhora considerável na qualidade de vida dos pacientes e nos níveis de ansiedade e de incapacidade, avaliados através testes psicológicos incluindo o questionário MIDAS, o teste HIT-6 e o teste de Spielberger (Grazi et al, 2015).

### **Conclusões:**

A Cefaleia por Abuso de Medicamentos é uma enfermidade bastante prevalente e de alto potencial de morbidade, principalmente devido à sua grande associação com distúrbios psiquiátricos, necessitando de diagnóstico preciso e intervenção individualizada. A abordagem da CAM é longa e de difícil realização pois depende, em grande parte, da motivação do paciente. A principal estratégia terapêutica é a prevenção desta condição, no momento em que for prescrito o primeiro tratamento para cefaleia aguda. Diante disso, o manejo da CAM deve incluir: 1) educação do paciente sobre a natureza da doença, fatores de risco, consequências do uso excessivo de tais medicações e opções de tratamento; 2) retirada da medicação incluindo medicação de resgate para os sintomas de abstinência, seja em ambiente ambulatorial ou hospitalar; 3) instituição de profilaxia da cefaleia de retirada em casos selecionados e 4) abordagem multimodal, incluindo apoio psicológico e adoção de estilos de vida saudáveis.

### **Referências**

BENDTSEN, L. et al. Disability, anxiety and depression associated with medication-overuse headache can be considerably reduced by detoxification and prophylactic treatment. Results from a multicentre, multinational study (COMOESTAS Project). **Cephalalgia**. v. 34(6), p. 426–433, 2014.

CEVOLI, S. et al. Treatment of withdrawal headache in patients with medication overuse headache: a pilot study. **The Journal of Headache and Pain**. n. 18, p. 56, 2017.

FAN, W. et al. Pilot Study of Amitriptyline in the Prophylactic Treatment of Medication-Overuse Headache: A 1-Year Follow-Up. **Pain Medicine**, v. 15 (10), p. 1803–1810, 2014.

FERRARI, A. et al. Medication overuse and chronic migraine: a critical review according to clinical pharmacology. **Expert Opin Drug Metab Toxicol**. v. 11(7), p. 1127-1144, 2015.

GRAZZI, L. et al. Proposal of a model for multidisciplinary treatment program of chronic migraine with medication overuse: preliminary study. **Neurol Sci**. v. 36(1): 169-71, 2015.

Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. **Cephalalgia**. v. 38(1), p.1-211, 2018.

KRISTOFFERSEN, ES. et al. Brief intervention for medication-overuse headache in primary care. The BIMOH study: a double-blind pragmatic cluster randomised parallel controlled trial. **J Neurol Neurosurg Psychiatry**. v. 86(5), p. 505-512, 2015.

LINDE, M. et al. The cost of headache disorders in Europe: The Eurolight project. **Eur J Neurol**. v. 19, p. 703-711, 2012.

MUNKSGAARD, SB; JENSEN, RH. Medication Overuse Headache. **Headache**. v. 54, p.1251-1257, 2014.

PETERS, GA.; HORTON, BT. Headache; with special reference to the excessive use of ergotamine tartrate and dihydroergotamine. **J Lab Clin Med**. v. 36, p. 972-973, 1950.

RAUSA, M. et al. Biofeedback in the prophylactic treatment of medication overuse headache: a pilot randomized controlled trial. **The Journal of Headache and Pain**. v. 17, p.87, 2016.

SAPER, J.R. et al. Medication Overuse Headache: History, Features, Prevention and Management Strategies. **CNS Drugs**, v. 27(11), p. 867-77, 2013.

STOVNER, L. et al. The global burden of headache: A documentation of headache prevalence and disability worldwide. **Cephalalgia**. v. 27, p. 193-210, 2007.

TAGHDIRI F. et al. Celecoxib vs Prednisone for the Treatment of Withdrawal Headache in Patients With Medication Overuse Headache: A Randomized, Double-Blind Clinical Trial. **Headache**. v. 55(1), p.128-135, 2015.

THORLUND, K. et al. Risk of medication overuse headache across classes of treatments for acute migraine. **J Headache Pain**; v. 17(1): 107, 2016.